

**Der Einfluß von Δ^1 -THC auf die
Riechsensibilität und das Lernverhalten
der Albino-Ratte**

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
an der
Ruhr-Universität Bochum

Marion Gaffke

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546407_0061

Der Einfluß von Δ^1 -THC auf die
Riechsensibilität und das Lernverhalten
der Albino-Ratte

DISSERTATION

zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
an der
Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

Marion Gaffke

Referent: Professor Dr. A. W. Holldorf

Korreferent: Professor Dr. J. D. Delius

Tag der mündlichen Prüfung: 29. April 1985

Diese Arbeit ist dem Andenken an

Dr. habil. Michael Binder

gewidmet. Die Autorin schuldet ihm großen Dank. Seine ständige Diskussionsbereitschaft, seine wertvollen Hinweise und seine tatkräftige Unterstützung bei praktischen Problemen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Sein plötzlicher Tod am 15. Februar 1984 hat uns, seine Schüler, mit tiefer Betroffenheit und Trauer erfüllt.

Aachen, im November 1984

1. Einführung

1

1.1. Zielsetzung

1.2. Methodik und Versuchsaufbau

2

1.3. Versuchsaufbau

3

1.4. Versuchsaufbau

4

1.5.1. Messung der α -Dosis mit dem Geigerzählrohr

5

1.5.2. Messung der α -Dosis mit dem Szintillationszählrohr

6

1.5.3. Messung der α -Dosis mit dem Proportionalzählrohr

7

1.5.4. Messung der α -Dosis mit dem Flüssigkeitszählrohr

8

Ich möchte mich für die weitreichende Unterstützung, die mir Dr. F. Weyer sowohl auf inhaltlicher, als auch auf technischer Ebene gewährt hat, sehr herzlich bedanken.

Auch Dr. W. Steiner und Dr. K. Wehr haben mir bei der Konzipierung des Versuches durch wertvolle Anregungen sehr geholfen.

Weiterhin hat die Beratung in Fragen der Statistik durch meinen Ehemann Dr. N. Gaffke entschieden zum Gelingen des Versuches beigetragen.

Mein Dank gilt auch Ch. Muck, G. Lackmann, A. Semjonow, R. Wissing und H. Klinkenberg, ohne deren Hilfe die technische Durchführung des Versuches nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
Δ^1 -THC	
1.1 Wirkungsweise und chemische Eigenschaften	1
1.2 Pharmakokinetik	4
1.3 Pharmakodynamik	4
1.3.1 Einfluß von Δ^1 -THC auf das allgemeine Verhalten der Albino-Ratte	5
1.3.2 Einfluß von Δ^1 -THC auf physiologische Regelkreise der Albino-Ratte	7
1.3.3 Einfluß von Δ^1 -THC auf die Reizleitung im Nervengewebe	9
1.3.4 Einfluß von Δ^1 -THC auf das Lernverhalten der Albino-Ratte	10
1.3.5 Toleranzentwicklung	13
Riechen	
1.3.6 Anatomische Grundlagen	14
1.3.7 Rezeptor-Theorien	23
1.3.8 Psychophysik	25
1.3.9 Einfluß des Riechens auf das allgemeine Verhalten und das Lernverhalten der Albino-Ratte	30
1.3.10 Möglicher Einfluß von Δ^1 -THC auf das Riechen der Albino-Ratte	34
2. Methoden	37
2.1 Versuchstiere	37
2.2 Drogen	37

	<u>Seite</u>
2.3 Geruchsstoffe	39
2.4 Versuchsapparatur	40
2.5 Versuchsplan	46
2.6 Versuchsdurchführung	51
2.7 Datenerhebung und Auswertung	54
3. Versuchsergebnisse	56
3.1 Regressionsanalyse der Daten für die Verdünnungsstufen (V_n) im Drogen- und Nicht-Drogenzustand	56
3.2 Vergleich zwischen Drogen- und Nicht- Drogenzustand bei Verdünnungsstufe V_1	62
3.3 Diskussion der Versuchsergebnisse	65
3.4 Methodendiskussion	69
4. Zusammenfassung	76
Literaturangaben	77

1. Einleitung

Δ^1 -Tetrahydrocannabinol

1.1 Wirkungsweise und chemische Eigenschaften

Seit tausenden von Jahren wurden zahlreiche Zubereitungen aus der Cannabis-Pflanze (*Cannabis sativa* Linné) vom Menschen hergestellt, um Effekte im zentralen Nervensystem hervorzurufen, in unseren Breiten vornehmlich das Harz der weiblichen Pflanze, Haschisch genannt, und die getrockneten Blätter der Pflanze, das Marihuana.

Cannabis sativa wächst in Griechenland, Libanon, Nordafrika, Afghanistan, Nepal, Persien, West-Pakistan, Teilen von Indien, Mexiko und in den USA. 1964 gelang es Gaoni und Mechoulam, den psychotropen Hauptbestandteil von Cannabis zu isolieren und seine Synthese zu realisieren, das Δ^1 -Tetrahydrocannabinol (Δ^1 -THC). Für das THC existieren in der Literatur zwei unterschiedliche Nummerierungssysteme, nämlich die Nummerierung nach dem Pyran-Typ (Δ^9 -THC) und die Nummerierung als substituiertes Monoterpenoid (Δ^1 -THC), wobei sich letztere besser eignet, da hierbei die Nummerierung der C-Atome für die meisten Cannabinoide nicht wechselt.

Der Gehalt der Cannabis-Pflanzen an Δ^1 -THC differiert sowohl von einem Anbaugebiet zum anderen, als auch in den einzelnen Wachstumsperioden, in den verschiedenen Pflanzenteilen, im Harz der weiblichen und männlichen Pflanze und erst recht in den einzelnen Zubereitungsformen.

Mittlerweile sind 421 Bestandteile von *Cannabis sativa* bekannt, davon 61 Cannabinoide, die in 12 Gruppen unterteilt werden können (133).

Der Begriff "Cannabinoide" wurde 1967 von Mechoulam und Gaoni definiert, als eine Gruppe von für Cannabis sativa typischen C_{21} -Zusammensetzungen, ihren carboxylierten Säuren, Analoga und transformierten Produkten (95).

Natürlich vorkommende Cannabinoide:

- | | |
|--------------------|-------------------------|
| 1) Cannabigerol | 7) Cannabielsoin |
| 2) Cannabichromene | 8) Cannabinol |
| 3) Cannabidiol | 9) Cannabinodiol |
| 4) Δ^1 -THC | 10) Cannabitriol |
| 5) Δ^6 -THC | 11) Misch-Typen |
| 6) Cannabicyclol | 12) andere Cannabinoide |

Eine psychotrope Wirkung besitzen davon nur das Δ^1 -THC und das Δ^6 -THC (93), (53), (59). Der Mechanismus dieser psychotropen Wirkung ist bis heute noch unbekannt. Das Δ^1 -THC-Molekül besitzt eine hohe Lipophile, keine ionischen oder stark dipolaren Substituenten. Eine Ähnlichkeit mit den bekannten Neurotransmittern besteht nicht, und eine Wechselwirkung mit ihren Rezeptoren ist wegen mangelnder Ladung des THC-Moleküls sehr unwahrscheinlich. Als Erklärung für den Wirkmechanismus werden z.Z. mehrere Hypothesen diskutiert, u.a. die Membran- und die Rezeptor-Hypothese.

Die Membran-Hypothese vermutet, daß das lipophile THC-Molekül mit der Lipidschicht des Neurolemms in Wechselwirkung tritt und deren Permeabilität und Fluidität verändert (48), (13).

Die Rezeptorhypothese postuliert dagegen ein hochspezifisches Rezeptormodell, da Δ^1 -THC seine psychotrope Wirkung in nano- bis mikromolarer Konzentration entfaltet, was gegen eine unspezifische Wirkung auf die Nervenzellmembran spricht. Weiterhin sind Stereoisomere des natürlich vorkommenden (3R, 4R) - Δ^1 -THC's inaktiv.

Eine weitere Hypothese erklärt den Wirkungsmechanismus von Δ^1 -THC über Wechselwirkungen mit bekannten Neurotransmittersystemen (vgl. 51).

An einer weiteren Klärung dieser Frage wird z.Z. gearbeitet.

Δ^1 -THC ist weder temperaturstabil, noch bleibt es unter Lufteinfluß unverändert. Bei der Herstellung von Marihuana und Haschisch wird die Δ^1 -THC-Säure zu Δ^1 -THC decarboxyliert. Eine nachfolgende Oxidation verwandelt das Δ^1 -THC in das nicht aktive Cannabinol, ein Vorgang, der auch beim Rauchen abläuft (95). Unter Kühlung, aufgehoben in einer Alkohollösung, kann Δ^1 -THC jedoch bis zu drei Monate in seiner ursprünglichen Form aufbewahrt werden (93).

Die Wasserlöslichkeit von Δ^1 -THC ist extrem gering. Somit ist für die biologische Testung ein geeignetes Lösungsmittel, das jedoch selbst möglichst wenige pharmakodynamische Eigenschaften hat, notwendig. Früher wurden Olivenöl, Sesamöl, Alkohol, Dimethylformamid, Polyäthylenglycol, Gummi arabicum, Glycerol, Tween-80, Blut, Serumalbumin und Polyvinylpyrrolidin sowie Triton X-100 verwandt (111), (93). Sofia et al. (1971) fanden heraus, daß das Lösungsmittel der Wahl für die intraperitoneale Administration (i.p.) ein Gemisch aus 10% Propylenglycol und 1% Tween-80 in 0,9 %iger NaCl darstellt (126). Auch 10% Polyvinylpyrrolidin in 0,9 %iger NaCl (subcutan (sc) u. i.p.) und 30 Vol %iges Propylenglycol (i.p.) oder 60 %iges Polyäthylenglycol (i.p.) scheinen geeignet (15), (40), doch weniger gebräuchlich, während Tween-80 allein für die i.p.-Administration nicht das beste Lösungsmittel darstellt (58).

1.2 Pharmakokinetik

Δ^1 -THC reichert sich in Leber, Galle, Lunge, Nieren, Milz und Speicheldrüsen an, wobei jeweils die Art der Administration eine Rolle spielt. Bei i.p.-Gabe wird besonders in der Leber ein hoher THC-Spiegel gefunden, beim Rauchen dagegen in der Lunge. Auch der Fettspiegel gestaltet sich unterschiedlich; nach i.p.- und s.c.-Gabe werden hohe Werte, nach i.v.-Administration niedrige Werte beobachtet. Im Blut wird Δ^1 -THC bei der Ratte zu 90% an das Gesamtprotein gebunden und zu 80% über die Galle bzw. den Faeces ausgeschieden. 10% des Δ^1 -THC verlassen den Körper über die Niere, wobei der renale Weg schneller als der biläre ist (111), (75).

Im Gehirn der Ratte wurde von Yashpal und Henry eine Anreicherung von mit Tritium markiertem Δ^1 -THC in Ncl. amygdalae, dem Striatum, dem periaquäduktalen Grau und dem Cerebellum gefunden (139), und Magour et al. entdeckten 1978, daß sich das $^3\text{-H-}\Delta^1\text{THC}$ besonders in den Nerven-End-Membranen im Gehirn der Ratte konzentrierte (85).

1.3 Pharmakodynamik

Δ^1 -THC besitzt eine breitgefächerte Wirkung auf das Verhalten von Mensch und Tier, sowie auf viele Körperfunktionen. Es beeinflusst z.B. Hunger- und Durstverhalten, ruft Katalepsie (= extrapyramidal-motor. Störung, die eine passiv gegebene Körperhaltung länger als normal beibehalten läßt), Hypothermie, Änderung der Sinnes-Schwellen und auch Angst hervor, so daß eine Interaktion zwischen Veränderungen im Antrieb,

Lernen, Aversion, Wahrnehmungsvermögen, neuromuskulärer Koordination und dem generellen physiologischen Zustand wahrscheinlich wird. Die daraus resultierenden Verhaltensänderungen sind z.T. bei den verschiedenen Tierarten gleich, z.T. aber auch unterschiedlich, wobei vor allem die Dosierung des Δ^1 -THC's eine Rolle spielt. Bei Affen ruft Δ^1 -THC z.B. die bekannte "Denker"-Position hervor, bei Hunden vor allem Katalepsie und Erbrechen, Katzen zeigen Mydriasis, Photophobie und hochfrequentes Schreien und Hasen ein Corneal-Areflexie und Hyperakusis (111).

1.3.1 Einfluß von Δ^1 -THC auf das allgemeine Verhalten der Albino-Ratte

Bei der Ratte senkt Δ^1 -THC generell die motorische Aktivität (93), (53), (85), (101), (123), ruft ab einer Dosierung von 2,5 mg/kg Katalepsie und stereotypisches Verhalten hervor (53), (27), (51), (42), und vermindert ab 4 mg/kg deutlich die Leistung bei einfachen motorischen Aufgaben wie Schwimmen und Balancieren auf einem Baum bzw. einer rotierenden Stange (115), (22).

Von mehreren Autoren wird ein biphasischer THC-Effekt beschrieben, bei dem in der 1. Stunde eine Stimulierung der motorischen Aktivität erfolgt, während in der 2. - 4. Stunde eine Verminderung einsetzt (53), (101), (51), (131), (42). Bhattacharyya et al. fanden 1980 sogar einen triphasischen Effekt, bei dem, nach anfänglicher Verminderung in der 1. Stunde und einer Stimulierung in der 2. Stunde, in der 3. Stunde wieder eine Verminderung der motorischen Aktivität einsetzte, bei einer Dosierung von 5-15 mg/kg (12).

Die Aktivität im "Open field", wie schnüffeln, sich putzen, umherlaufen und die sexuelle Betätigung waren nach 0,5 - 5 mg/kg vermindert (27), (34), (115), ebenso wie die Futter- und Wasseraufnahme (1), (64), (72), (123), (87).

Auf das Sozial- bzw. Dominanz-Verhalten hat Δ^1 -THC einen recht "sozialen" Effekt, denn bei Ratten-Paaren, von denen der eine Teil arbeitete (worker-rat) und der andere Teil nicht arbeitete, aber die Belohnung erhielt (non-worker-rat), verstärkte Δ^1 -THC den Arbeitswillen der nicht arbeitenden Ratte und brachte die Arbeitsratte dazu, ihre Tätigkeit zu beenden (89). In Konfliktsituationen verhalf Δ^1 -THC Ratten, die in der Vergangenheit "den Kürzeren" gezogen hatten, zum Sieg über ihre Konkurrenten (90).

Cutler und Mackintosh fanden 1975, daß Δ^1 -THC in der Dosis von 5 mg/kg das Aggressionsverhalten bei ihren Ratten verminderte (27), während Carlini et al. nur bei Ratten, die unter Streß standen - sei es durch chronisches Hungern, Kälte oder Morphin-Abstinenz - unter Δ^1 -THC eine Zunahme der Aggressivität beobachteten (19).

Weitere Forschungen ergaben, daß der Effekt von Cannabis auf das Aggressionsverhalten der Ratte von der Ausgangsstimmungslage, bzw. von ihrem Wesen abhängig zu sein scheint. In normalerweise friedlichen Ratten erleichterte Δ^1 -THC den Ausbruch von Aggression, während es bei normalerweise aggressiven Ratten das Aggressionsverhalten dämpfte (111), (5).

1.3.2 Einfluß von Δ^1 -THC auf physiologische Regelkreise bei der Albino-Ratte

Neben den vielen leicht sichtbaren Verhaltensänderungen nach Δ^1 -THC-Gaben gibt es auch starke Einflüsse auf verschiedene physiologische Regelkreise.

So wurde Cannabis sativa dank seiner vielfältigen pharmakodynamischen Wirkungen schon in der chinesischen Heilkunst nutzbringend eingesetzt, z.B. als Sedativum, Analgetikum, Antikonvulsivum und gegen Asthma (110).

In jüngerer Zeit wird Cannabis sativa wieder mehr Beachtung geschenkt und besonders seine antiemetische, appetitstimulierende, antikonvulsive, antispastische, antihypertensive, antiglaukomatöse, antitumoröse, antibakterielle, antimikotische und analgetische Wirkung einer neuen Prüfung unterzogen (57), (26), (7).

Nicht nur beim Menschen, auch bei der Ratte zeigt Δ^1 -THC z.B. eine analgetische Wirkung (122). Die ED_{50} für Ratten, im Hot-plate-Test ermittelt, liegt nach s.c.-Gabe bei 10,1 mg/kg Δ^1 -THC (74). So stellten 1973 auch Fried und Husband, die in ihrem Versuch eine auf 33°C erwärmte Bodenplatte verwandten, um ihre Ratten zu einer Antwortreaktion zu motivieren, sowohl bei 0,5 mg/kg wie auch bei 4 mg/kg, akut oder chronisch gegeben, keinen analgetischen Effekt fest (44).

Δ^1 -THC ruft weiterhin bei der Ratte eine Hypothermie hervor (111), (122), (131), (12), nach oraler Gabe setzt häufig eine Diarrhoe ein (111) und eine Steigerung der Diurese, vermutlich durch Hemmung der ADH-Ausschüttung (111), (14).

Beim Menschen sinken der Blutdruck, Herz-, Puls- und

Atemfrequenz, auch der Speichelfluß ist vermindert (111). Bei der Ratte wurde allerdings ein potenzie-render Effekt auf eine durch Noradrenalin hervorgerufene Hypertonie gefunden (81), (100).

Unter Cannabis kommt es zu einer Gewichtsverminde-rung (111), (64), (72), (87). Weiterhin wird die Jodaufnahme und -freisetzung in der Schilddrüse ge-hemmt (111), (74), während der Corticotrope Releasing-Faktor der Neurohypophyse stimuliert wird.

Nach 15 und 30 mg/kg Δ^1 -THC wurden bei der Ratte eine Leberzellhyperplasie und Regenerationszeichen (Kern- und Cytoplasma-Hyperchromasie) festgestellt (113). Nach täglich 5 mg Haschisch, über 30 Tage hinweg, zeigten sich auch interstitielle Nierenblu-tungen und im Gehirn, neben einer Hyperämie, eine Ganglienzelldegeneration in Cortex, Stammganglien und Cerebellum von unterschiedlichem Ausmaß (2), (69).

Neurologische Erscheinungen zeigen sich in einer veränderten Reaktion auf sensorische Stimuli nach Δ^1 -THC-Gabe. Marihuana-Konsumenten eines militäri-schen Trainingslagers gaben auf Befragen an, nach Drogengenuß neben einer geschwellenen Nasenschleim-haut auch unangenehme Gerüche wahrzunehmen (112). Bei der Ratte wurde, neben einer Hypersensitivität gegenüber Licht und Luftzug, eine Bevorzugung von Helligkeit gegenüber normalerweise Dunkelheit nach 4 mg/kg Δ^1 -THC gefunden (115), und nach 15 - 30 mg/kg Δ^1 -THC setzte eine deutliche Hypersensitivität gegen-über auditorischen und taktilen Reizen ein (1), (42). Die Tiefenwahrnehmung bei 4 mg/kg Δ^1 -THC wurde nicht beeinflußt (44).

Ein Ausdruck der erhöhten Sensitivität gegenüber taktilen Reizen nach THC-Gabe ist die sogenannte "Vokalisation", eine Lautäußerung der Ratte nach vorsichtigem Drücken seitlich hinter den Vorderbeinen

und am Rücken. Das Vokalisieren ist normalerweise als Zeichen für Streß oder Schmerz zu interpretieren (64), (123), (131), (65).

1.3.3 Einfluß von Δ^1 -THC auf die Reizleitung im Nervengewebe

Lapa et al., die 1968 Untersuchungen am N. Trigemini der Katze vornahmen, fanden nach Reizung des Nerven unter 0,8 und 1 mg/kg Δ^1 -THC eine starke Verminderung der Impulsleitung in den praesynaptischen Fasern, während jedoch kein Effekt auf die Impulsleitung des N. tibialis festzustellen war (76).

Dibenedetto et al. untersuchten 1977 die peripheren Nerven N. medianus, N. ulnaris und N. suralis bei 27 männlichen Versuchspersonen und nahmen keine verschlechterte Reizleitung nach THC-Gabe wahr (32).

Versuche am isolierten Meerschweinchen-Ileum ergaben eine reduzierte Reizantwort in den postganglionären parasympathischen Nervenendigungen (78).

Gascon und Pérès schlossen 1973 aus den Ergebnissen ihrer Experimente am isolierten Meerschweinchen-Vas deferens, daß THC die Acetylcholin-Freisetzung erleichtert und zu einer Akkumulation von Acetylcholin an der motorischen Endplatte führt. Sie stellten jedoch keinen Effekt von THC auf den isolierten N. phrenicus der Ratte fest (46).

Untersuchungen über Veränderungen der Neurotransmitter-Spiegel im Gehirn erbrachten unterschiedliche Ergebnisse. Taylor und Fennessy registrierten 1979 nach 2 mg/kg Δ^1 -THC keine Veränderung in der Umsatzrate von Serotonin im Gehirn der Ratte (130).

1982 ermittelten sie, daß sich der Serotonin- und Noradrenalin-Gehalt des Gehirns nach 6 mg/kg Δ^1 -THC senkte (131).

Mechoulam et al. fanden 1976 eine Hemmung der Aufnahme von Serotonin im Hypothalamus und von Dopamin im Striatum nach THC-Gabe (96).

Gough und Olley entdeckten 1977 nach 5 - 20 mg/kg Δ^1 -THC eine Reduktion der Übermittlung von Dopamin in den Basalganglien (51).

Anhand eines Computer-Modells zeigten Gough und Gough 1978, daß THC höchstwahrscheinlich die dopaminerge-cholinerge Balance im Extrapiramidalen System beeinflusst, indem es die präsynaptische dopaminerge Überleitung herabsetzt. Dopamin und Acetylcholin verhalten sich im Striatum, das den Muskeltonus und die motorische Aktivität reguliert, antagonistisch zueinander (52).

Ähnliche Ergebnisse erzielte Bhattacharyya et al. 1980 (12).

Allgemein können viele Effekte der Cannabinoide am besten durch einen cholinergen Wirkmechanismus beschrieben werden (96), obwohl Ferri et al. 1981 auch den Katecholaminen eine große Rolle in der Entstehung von Verhaltensänderungen einräumten (42).

1.3.4 Einfluß von Δ^1 -THC auf das Lernverhalten der Albino-Ratte

Ein besonderes Augenmerk verdient der Einfluß von THC auf das Lernen. Eine neue Information wird zunächst im Gehirn in einen labilen Kurzzeit-Speicher aufgenommen, dann verworfen, oder in den Langzeit-Speicher übernommen, wo sie in einen Code umtrans-

formiert und im neuralen Gewebe für späteres Abrufen gespeichert wird (2).

Δ^1 -THC erschwert das Erlernen und das Behalten des einmal Gelernten (111), (2), (7). So ermittelten Darley et al. bei Testpersonen nach Δ^1 -THC-Genuß 1973 eine Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und eine Beeinträchtigung der Übertragung vom Kurzzeit- in das Langzeit-Gedächtnis (28), (29).

Δ^1 -THC besitzt einen hemmenden Effekt auf die meisten Formen von konditioniertem und unkonditioniertem Verhalten bei Tieren (111), sei es auf der Ebene von Belohnung vs. Nicht-Belohnung (35), (99), oder von Vermeidung aversiver Reize (56), (2), (107). Aus der Reihe der verschiedenen Testergebnisse ist der Hemmeffekt von Cannabis auf die conditionierte Vermeidungs-Antwort (CAR) hervorzuheben. Bei diesem Verfahren wird ein aversiver Reiz (z.B. ein Elektro-Schock) als unconditionierter Stimulus mit einem Signal (z.B. einem Ton) gekoppelt, das als conditionierter Stimulus dann zum gleichen Fluchtverhalten wie der Elektro-Schock führt. Als Entstehungsort für die conditionierte Vermeidungsantwort gilt das Extrapyramidale System.

Gosh und Bhattacharyya fanden heraus, daß der CAR-Hemmeffekt auf einer veränderten dopaminergen und cholinergen Balance beruht, nämlich einer Senkung der Dopamin-Aktivität und einer Steigerung der cholinergen Aktivität (50). Ähnliche Mechanismen spielen übrigens auch bei der Entstehung der Katalepsie eine Rolle, deren Lokalisation auch dem Extrapyramidalen System zugeschrieben wird (51).

Ein weiterer Einfluß von Δ^1 -THC auf das Lernen ist die "State-Dependence", der Einfluß des Drogen- oder Nichtdrogenzustandes des Tieres auf das Erlernen und die Wiedergabe des Erlernten. So konnten differenzierte Antwortreaktionen, die im Drogenzustand erlernt wurden, nicht auf den Nicht-Drogenzustand

übertragen werden, und umgekehrt - vorstellbar als zwei gleichzeitig existierende Gedächtnisse, von denen aber nur eines jeweils im Bewußtsein präsent ist. Meist besteht jedoch keine vollständige Amnesie, sondern nur eine partielle Dissoziation (118), (9).

Theoretische Erläuterungen für dieses Phänomen postulieren durch die Droge hervorgerufene, interne Stimuli, die durch die veränderte Homöostase entstehen könnten, oder eine durch die Droge veränderte Wahrnehmung bzw. Verarbeitung von externen Stimuli. Eine weitere Hypothese geht davon aus, daß die Drogen-Effekte natürlich vorkommende interne Zustände nachahmen könnten, die dann zu einer Verhaltenskontrolle führen würden, wobei die neuralen Bahnen, über die der interne bzw. Drogen-induzierte Zustand Kontrolle über das Verhalten gewinnt, unspezifisch wären (109).

Die Veränderungen, die Δ^1 -THC im körperlichen oder psychischen Zustand des Versuchstieres hervorruft, können als diskriminativer Stimulus gegenüber dem Nicht-Drogenzustand eingesetzt werden, wobei diese Stimulus-Eigenschaft auch nach chronischen Gaben erhalten bleibt. (2). Vergleiche zwischen Δ^1 -THC und anderen Drogen ergaben keine Generalisierung. Die anderen Drogen, wie z.B. LSD, Meskalin, Morphin und Kokain wurden im Vergleich zu THC als Nicht-Drogenstatus gewertet (9), (7).

Die Veränderungen des körperlichen und psychischen Zustandes nach THC werden, so scheint es übrigens, von den Versuchstieren als angenehm empfunden. Ratten applizierten sich die Droge selbst, als ihnen dazu die Möglichkeit gegeben wurde (114).

1.3.5 Toleranzentwicklung

Δ^1 -THC ruft nach mehrmaligen Gaben für viele seiner Verhaltenseffekte eine Toleranz hervor. Toleranz entwickelt sich, "wenn nach wiederholter Gabe eine gegebene Dosis einen verminderten Effekt hervorruft, oder anders, wenn zunehmend höhere Dosen gegeben werden müssen, um die Effekte zu erhalten, die bei der Original-Dosis beobachtet wurden" (68).

Die Marihuana-Toleranz entwickelt sich charakteristischer Weise sehr schnell, besitzt ein großes Ausmaß, erstreckt sich auf viele Verhaltensebenen und ist oft von langer Dauer. Eine Kreuztoleranz zwischen Δ^1 -THC und anderen Drogen, wie LSD oder Meskalin, wurde nicht festgestellt (92), (41).

Für die Verminderung der motorischen Aktivität wurde eine Toleranzentwicklung in 9-25 Tagen bei 2,5-10 mg/kg Δ^1 -THC beobachtet (115), (123), (88), (84). Auch für den biphasischen THC-Effekt - erst Stimulation, dann Sedierung - setzt nach 2-10 Tagen bei 2-25 mg/kg Δ^1 -THC Toleranz ein (131), (101), (30), (18). Toleranz für die unter Δ^1 -THC auftretende Hypothermie wurde nach 5-20 Tagen bei 2-50 mg/kg Δ^1 -THC festgestellt (131), (3), (67), (122), (132), (97), für die Analgesie nach 7 Tagen bei 200 mg Harzextrakt, oral (122) und für den hypotensiven Effekt von Cannabis nach 10 Tagen bei 2 mg/kg Δ^1 -THC (81). Eine Toleranzentwicklung bei Einflüssen, die Δ^1 -THC auf einige der verschiedenen Belohnungs- und Vermeidungsaufgaben hat, wurde ebenfalls bestätigt (31), (43), (136). So stellte sich auch zum hemmenden Effekt von Δ^1 -THC auf die conditionierte Vermeidungsantwort (CAR) Toleranz ein (67), (132).

Die Wirkungsweise, durch die sich eine Toleranz für Δ^1 -THC manifestiert, ist noch unbekannt. Zwischen der Toleranzentwicklung und einer physischen Abhängig-

keit gibt es keine durchgängig konsistente Relation. So wurde eine Toleranzentwicklung bei vielen Drogeneffekten beobachtet, wo die Droge selbst keine physische Abhängigkeit induzierte und umgekehrt. Als eine mögliche Erklärung wurde vermutet, daß die Toleranzentwicklung primär pharmakodynamisch auf zellulären Mechanismen basiert. Hug postulierte 1972 drei hypothetische Mechanismen:

1. Geänderte biologische Disposition

Die Konzentration der aktiven Drogen-Moleküle könnte durch eine Anzahl von verschiedenen Mechanismen (z.B. Metabolismus) reduziert werden.

2. Zellulärer Mechanismus

Die spezifischen Zellen, auf die die Droge direkt wirkt, könnten weniger sensibel werden.

3. Homöostatischer Mechanismus

Obwohl die Droge auch weiterhin Effekte hervorbringt, kann der meßbare Effekt durch konträre Anpassungsmechanismen in den anderen Zellen vermindert sein (62).

Riechen

1.3.6 Anatomische Grundlagen

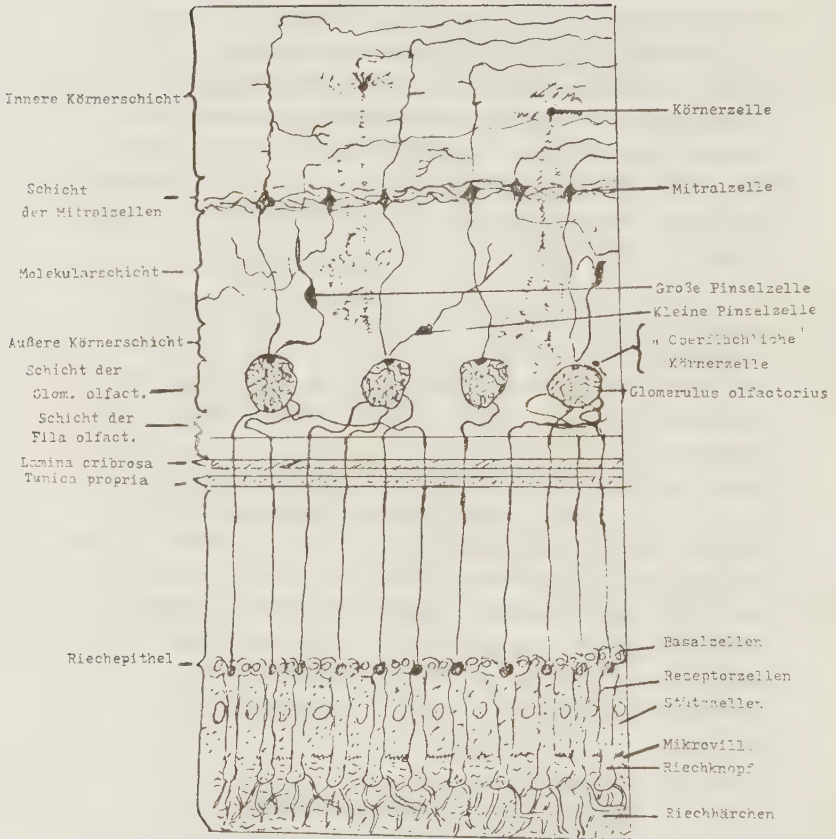
Sinnesorgane können allgemein als Detektoren aufgefaßt werden, über die Informationen aus der externen und internen Umgebung in das zentrale Nervensystem (ZNS) gelangen. Für einige Spezies, so auch für den Menschen, ist die Information über das Sehen die wichtigste, doch die meisten Tiere leben in einer Welt von Gerüchen, mit einem Reichtum an verschiedenen

Qualitäten, den wir uns kaum vorstellen können.

Die unterschiedliche Bedeutung des Geruchssinns scheint eng mit der phylogenetischen Entwicklung des Gehirns korreliert zu sein. In niederen Vertebraten hat der rudimentäre Cortex hauptsächlich Riechfunktionen, so daß Geruchsstimuli einen dominanten Einfluß auf das Leben dieser Tiere ausüben. Mit der zunehmenden Differenzierung des Gehirns nahm die Größe des Riechhirns ab, und das Sehen und Hören gewann an Bedeutung.

Der Stellenwert, den das Riechen bei einer Tierart einnimmt, hängt jedoch nicht nur von der Größe des Riechhirns ab, sondern auch von dem peripheren sensorischen Apparat - zwischen den verschiedenen Spezies gibt es breite Variationen bezüglich der Riechschwellen für bestimmte Geruchsstoffe. Jeder der bekannten 5 Sinne (Sehen, Hören, Riechen, Schmecken, Tasten) besitzt ein spezielles neurales System, durch das Stimuli von der Oberfläche des Körpers empfangen, in einen elektronischen Code umgewandelt und dem Gehirn zugänglich gemacht werden, wo dann verschiedene Kontrollmechanismen integrieren, interpretieren und Reizantworten formulieren. Riechen ist einer der chem. Sinne und liefert Informationen über die unmittelbare chem. Umgebung (133), (95).

Die norwegische Ratte (*rattus-norwegicus*) besitzt ein komplexes und sensibles olfaktorisches System, das in der Lage ist, Gerüche in extrem niedrigen Konzentrationen wahrzunehmen und zu unterscheiden. Bei den in Laboratorien mehr gebräuchlichen Albino-Stämmen, deren Sehschärfe gering ist, könnte das Riechen der primäre telereceptive Sinn sein (80).



(10), (104)

Aufbau der Riechschleimhaut und des Bulbus olfactorius

Das periphere olfaktorische System der Ratte läßt sich in 8 verschiedene Anteile gliedern, in das Riechepithel, die Tunica propria, die Schicht der Fila olfactoria, die Schicht der Glomerula olfactoria, die äußere Körnerschicht, die Molekularschicht, die Schicht der Mitralzellen und die innere Körnerschicht.

Die gelblich bräunliche Riechschleimhaut ist bei der Ratte sowohl auf dem Nasenseptum, als auch in den Vertiefungen der lateralen Wand lokalisiert. Die Färbung wird durch ein Pigment, das von den BOWMANschen Drüsen und den Stützzellen sezerniert wird, verursacht (137). Vergleiche zwischen der Mucosa von schwarzen norwegischen Ratten und Albino-ratten ergaben übrigens weder vom Aspekt her noch chromatographisch feststellbare Unterschiede. Die Albino-Ratten besaßen, im Vergleich zu den pigmentierten Ratten, für drei aliphatische Test-Alkohole sogar eine niedrigere Riechschwelle (103). Im Riechepithel ist die bipolare Rezeptorzelle lokalisiert. Ihr zentrales Axon bildet die Riechnervenfaser. Gegenüberliegend verläuft ein Dendrit bis an die Schleimhautoberfläche und endet in einer knopfartigen Anschwellung (Riechknopf), die eine unterschiedliche Anzahl von beweglichen Riechhärchen trägt. Über der gesamten Riechschleimhaut liegt eine Schleimschicht, in der die Riechhärchen eingebettet sind und in Richtung auf die posteriore Region ausgerichtet werden. Ihre Funktion liegt wahrscheinlich in der Befeuchtung und Reinigung, sowie in dem Transport der Geruchsstoffmoleküle. Der Schleim stammt hauptsächlich aus den BOWMANschen Drüsen und ist ein dünnflüssiges Sekret mit schleimigen Bestandteilen. Bei der Ratte erhält das olfaktorische Organ auf dem Wege oral inspirierter Luft auch noch Sekret aus den Sinus-maxillaris-Drüsen. Stützzellen und benachbarte respiratorische Mucosa geben ebenfalls Sekret ab. Es wird vermutet, daß die Drüsen von einer motorischen Komponente des N. terminalis, einem 13. Hirnnerven, innerviert werden (104), (108).

Weiterhin besteht die Hypothese, daß an der Riechhärchenmembran der Rezeptorensitz lokalisiert ist, da hier, neben dem Riechknopf selbst, die erste

Kontaktmöglichkeit mit den Geruchsstoffmolekülen besteht. Bei der Albino-Ratte schwankt die Anzahl der Riehhärchen pro Rezeptorzelle zwischen 15-20 einzelnen Härchen (6).

Die Rezeptorzellen werden von Stützzellen umhüllt, die auf ihrer Oberfläche mit vielen, Mikrovilli-ähnlichen Fortsätzen besetzt sind. Nach Rezeptorzell-degeneration entwickeln sie phagozitierende Eigenschaften und besitzen vermutlich auch sekretorische Fähigkeiten (6). Die unmyelinisierten Axone sind anfangs von Basalzellen umgeben. Später bündeln sie sich zu Faszikeln von je ca. 1000 Fasern und ziehen, von Schwann'schen Zellen umhüllt, entlang des Nasenseptums durch die Lamina cribrosa, bis sie den Bulbus olfaktorius erreichen. Pro Rezeptorzelle existiert genau eine Nervenfaser. Die Reizleitungsgeschwindigkeit ist mit nur 0,2 m/sec. gering, und die Fasern gehören einer Untergruppe der C-Fasern an.

In der ventralen Region des Bulbus spalten sich die Faszikel auf und ziehen zu den Glomerula. Hier befindet sich die erste Synapse, die Riechfasern und Mitral- bzw. Pinselzellen verbindet und die Erregung von den Rezeptorzellen auf das 2. Neuron der Riechbahn überleitet.

Jedes Bulbusneuron erhält dabei die direkte Erregung von vielen hundert bis tausend Rezeptorzellen. Carnosin, ein Dipeptid, bildet wahrscheinlich die Transmittersubstanz.

Die Glomerula fungieren als funktionelle Einheiten mit einer feed-back-Kontrolle der olfaktorischen Erregungseingabe über inhibitorische Neurone der periglomerulären Zellen. Es wird vermutet, daß Noradrenalin und Gaba als mögliche Überträgerstoffe dienen.

Die Mitral- und Pinselzellen leiten die Erregung von den Glomerula über den tractus olfactorius zum Gehirn weiter, wobei die Körnerzellen, wahrscheinlich

wieder über den inhibitorischen Transmitter Gaba, modulierend auf ihre Aktivität einwirken (6), (10), (80).

Die Fasern des Tractus olfactorius teilen sich am Trigonum olfactorium in zwei Bündel auf, die Striae olfactoria mediales und laterales.

Sie enden z.T. an subkortikalen Kernen, z.T. im primären Rindengebiet des Olfaktorius. Der laterale Trakt führt hauptsächlich große myelinisierte Axone und wandert zur ipsilateralen Seite, der mediale Trakt führt die kleineren Axone der Pinselzellen, sendet einen großen Ast über den rostralen Limbus der Commissura anterior zur kontralateralen Seite und verbindet somit die beiden Bulbi olfactorii. Vermutlich ist der laterale Trakt verantwortlich für die feine Geruchs-Diskrimination, während der mediale Trakt mehr die groben Annäherungs- und Vermeidungsreaktionen vermittelt (137).

Experimentell gesicherte direkte Verbindungen des Bulbus olfactorius bestehen zum Trigonum olfactorium, den Septumkernen, dem Ncl. amygdalae, den praepiriformen und den periamygdalären Rindengebieten. Der Ncl. amygdalae reguliert die autonomen und somatischen Impulse des Organismus, welche unspezifisch den Allgemeinbedürfnissen des Organismus angepaßt werden. In den Septumkernen enden afferente Fasern aus dem Tractus olfactorius, dem Ncl. amygdalae, dem Hippocampus und dem Epithalamus. Ihre Funktion ähnelt der des Ncl. amygdalae, außerdem besteht auch eine enge Verknüpfung zu sexuellen Verhaltensweisen.

Das olfaktorische System besitzt weiterhin eine enge Beziehung zur Hypophyse, dem Lobus piriformis und dem Hypothalamus, dem eine essentielle Rolle im Fortpflanzungs-Verhalten zukommt, sowie wahrscheinlich zum diagonalen Band von Broca.

Das sekundäre olfaktorische Rindengebiet bildet die

Area entorhinalis, ein Assoziationszentrum, in dem Geruchsempfindungen mit anderen Sinnesempfindungen koordiniert werden. Von hier aus gibt es Verbindungen über den Hippocampus und Fornix zum Hypothalamus und Thalamus, die den affektiven und emotionalen Gehalt zu den Reflexvorgängen beisteuern (10), (80) (73).

Insgesamt sendet der Bulbus olfaktorius viele Fasern zu Strukturen des Limbischen Systems aus, und auch das Limbische System greift modulierend in die Bulbus-Aktivität ein.

Catarelli et al. entdeckten 1977, daß sich die Mitralzell-Aktivität durch verschiedene Geruchsstoffe beeinflussen ließ. Wurden beruhigende Gerüche offeriert, konnte eine starke Mitralzell-Aktivität nachgewiesen werden. Bei alarmierenden Gerüchen setzte jedoch eine Aktivitätshemmung ein. Auch eine Stimulation der Formatio reticularis, einem Koordinationszentrum für alle, den Hirnstamm passierenden Erregungen, veränderte das Aktivitätsmuster der Mitral-, Pinsel- und Körnerzellen des Bulbus olfaktorius, meistens inhibitorisch (3), (21).

Bei vielen Säugetieren, so auch bei der Ratte, existiert neben dem Bulbus olfaktorius noch ein anderes, paarig angelegtes Organ mit neurosensorischem Epithel, das Vomeronasale- oder Jakob's-Organ. Es liegt seitlich am Nasenseptum und besteht aus einer röhrenförmigen Tasche, die an ihrem anterioren Ende über einen engen Gang in die Nasenhöhle mündet. Die Sekretion aller respiratorischen mucösen Drüsen des Septums gelangt über exkretorische Gänge in die Organhöhle (10), (104).

Im Vergleich zu olfaktorischen Rezeptoren sprechen die vomeronasalen Rezeptoren besser auf niedermolekulare Fettsäuren und aliphatische Alkohole an (128).

Der vomeronasale Nerv verläuft, wie der N. olfaktorius,

entlang des Nasenseptums, durch die Lamina cribrosa und führt durch den medialen Teil des Bulbus accessorius, der an der dorsalen Oberfläche des Pedunculus olfactorius liegt und einen ähnlichen cytologischen Aufbau wie der Bulbus olfactorius besitzt.

Es wird vermutet, daß das vomeronasale Organ die Funktion hat, chemische Bestandteile zu erkennen, die nicht flüchtig genug sind, um vom olfaktorischen Organ wahrgenommen zu werden (128), und daß sich auch die Funktion des akzessorischen Bulbus von der des olfaktorischen Bulbus unterscheidet (6), zumal sich seine Projektionen zu den Hirnzentren nicht mit denen des Bulbus olfactorius überschneiden (80).

Ein weiteres paarig angelegtes Organ, das "septale olfaktorische Organ" oder "Organ von Rudolfo-Masera", liegt ebenfalls seitlich am Septum nasale. Es schafft eine Verbindung zwischen der Nasenhöhle und dem Nasopharyngeal-Kanal. Der versorgende Nerv zieht zum caudalen Teil des Bulbus olfactorius, der weitere Verlauf ist unbekannt. Wahrscheinlich fungiert er als kontinuierlicher Regulator der normal respirierten Luft, indem er bei Reizung ein Schnüffeln veranlaßt, oder die Öffnung des Ductus vomeronasalis bewirkt (80).

Außer vom N. olfactorius wird die Riechschleimhaut auch noch von sensiblen Anteilen des N. trigeminus (dem N. maxillaris) und dem N. terminalis innerviert. Der N. maxillaris besitzt, wie der N. olfactorius, chemosensorische Qualitäten und ist an der regulären neuralen Erregung des Bulbus olfactorius beteiligt. Bei einigen Geruchsstoffen schienen für den N. trigeminus sogar tiefere Schwellen zu existieren als für den N. olfactorius. Die Eigenschaften der Geruchsqualitäten, auf die der N. trigeminus besonders stark anspricht, können als beißend, brennend, stechend,

schmerzhaft, kalt und warm charakterisiert werden (17), (104), (80), (128). Ein Geruchsstoff, der nur das olfaktorische System stimuliert, wurde bisher nicht gefunden.

Der N. terminalis, ein phylogenetisch sehr alter Nerv, innerviert sowohl die Riechschleimhaut, als auch das Vomeronasale Organ. Er zieht zur medialen Bulbus-Oberfläche und dann, ohne Synapsen, zum Gehirn. Seine genaue Funktion ist unbekannt, doch wird vermutet, daß er mit seinen sensorischen Anteilen einen Einfluß auf das Limbische System ausübt (80), (10). Seine postganglionären motorischen Fasern sollen die BOWMANschen Drüsen und die Blutgefäße der olfaktorischen Mucosa innervieren (128).

Die Nasenhöhle ist keine statische Struktur, sondern ihre Dimensionen können durch autonome Mechanismen variiert werden. Die Submukosa der Riechschleimhaut enthält viele Gefäße, vor allem Venen, so daß die Rima olfactoria bei starker Blutfülle verengt bzw. sogar verschlossen werden kann. Die zahlreichen sympathischen und parasympathischen Efferenzen bilden dabei ein regulatives Moment und sind anatomisch und funktionell eng mit den Trigemini-Afferenzen verknüpft (128). Wahrscheinlich erfolgen die Variationen im Zugang der Geruchsstoffmoleküle zur Riechschleimhaut reflektorisch über die Trigemini-Stimulation (128), (10).

Das Riechepithel ist zu einem gewissen Grade topographisch aufgebaut und diese räumliche Zuordnung ist auch im Bulbus olfactorius repräsentiert (80), (105).

Potentiale, die in der Nähe der Rezeptorzellen gemessen wurden, zeigten, daß die einzelnen Zellen nur auf bestimmte Geruchsstoffe mit einer maximalen Antwort reagierten. Es wurden ca. 8 verschiedene

Rezeptorzellen lokalisiert, wobei hydrophile Substanzen mehr im vorderen und lipophile Substanzen mehr im hinteren Bulbus eine maximale Stimulation hervorriefen (4).

In diesem Zusammenhang ist auch von Interesse, daß das nasale Epithelium anscheinend über Chromatographie-ähnliche Eigenschaften verfügt. Verschiedene chemische Stoffe differierten in ihrer Geschwindigkeit, mit der sie über die Riechschleimhaut wanderten. Hydrophile Stoffe wie Ester und Alkohole, lösten sich besser in der anterioren Mucosa, mehr lipophile Stoffe, wie Fettsäuren und Aryl-Derivate, in der posterioren Mucosa (137), (80).

1.3.7 Rezeptor-Theorien

Über den Wirkungsmechanismus zwischen den Rezeptorzellen und den Geruchsstoffmolekülen sind sehr unterschiedliche Theorien entwickelt worden (137), (108). Beets stellte 1957 ein "Profil-Funktionsgruppen-Konzept" auf, in dem er hypostasierte, daß die Interaktionskapazität zwischen der Rezeptorzelle und dem Geruchsstoffmolekül mehr physikalischer als chemischer Natur seien und sich die einzelnen Rezeptorzellen in ihrer Interaktionskapazität für Moleküle mit verschiedenen Strukturen unterschieden. Das Auftreten verschiedener Geruchsqualitäten assoziierte er mit der molekularen Struktur der Geruchsstimuli, da die Anordnung verschiedener funktioneller Gruppen die Ausrichtung der Moleküle während des Absorptions-Vorganges und somit das Muster der resultierenden Aktivität bedingen würde.

Davies vermutete 1965 dagegen in seiner "Membran-

Löcherungs-Theorie", daß die Erregungsbildung in der Rezeptorzelle auf eine Desorption von vorher adsorbierten Molekülen zurückzuführen sei. Es würden somit zwischenzeitlich Öffnungen in der Rezeptormembran entstehen, so daß Kalium aus der Zelle und Natrium in die Zelle fließen könnten, wodurch dann das Aktionspotential entstünde. Die Geruchsqualitätsunterschiede würden dabei von den Größenverhältnissen und der Bewegungsrate der Moleküle sowie von der Regenerationszeit der Zellmembran abhängen. Amoore setzte 1962 in seiner "Stereochemischen-Theorie" die verschiedenen Geruchsqualitäten in Beziehung zu der chemischen Konfiguration der Geruchsstoffmoleküle und stellte so 7 verschiedene primäre Geruchsklassen auf: kampferartige Geruchsstoffe mit kugelförmigen Molekülen, moschusartige Geruchsstoffe mit scheibenförmigen Molekülen, blumige Geruchsstoffe mit drachenförmigen Molekülen, pfefferminzartige Geruchsstoffe mit keilförmigen Molekülen und polaren Gruppen in Nähe der Keilspitze, ätherische Geruchsstoffe mit schmalen Molekülen, stechende Geruchsstoffe mit elektrophilen Molekülen sowie faulig riechende Geruchsstoffe mit nucleophilen Molekülen. Er formulierte auch eine präzise Beschreibung von räumlichen Rezeptorstrukturen, die mit seinen 7 Primär-Gerüchen korrelieren sollten. Bei einem Stimulus-Generalisations-Versuch mit Geruchsstoffen aus verschiedenen stereochemischen Klassen waren Ratten in der Lage, bei Geruchsstoffen einer stereochemischen Klasse zu generalisieren, zwischen Geruchsstoffen aus verschiedenen stereochemischen Klassen jedoch zu diskriminieren (16).

Wright entwickelte 1964 die "Molekulare-Vibrations-Theorie", nach der die Riechqualität mit verschiedenen intermolekularen, tieffrequenten Schwingungen der Geruchsstoffmoleküle assoziiert sein soll. Geruchsstoffmoleküle treten dabei mit Rezeptorzellen

in Kontakt, die vergleichbare Frequenzen besitzen. Kurz erwähnt seien noch die 1956 entstandene "Membran-Poren-Theorie" von Mullins, die 1957 aufgestellte "Enzym-kontrollierte chemische Reaktions-Theorie" von Ruzicka, die 1959 von Lauffer postulierte "Cholinesterase-Hemm-Theorie" und das 1964 von Dravnicks entwickelte "Ladungs-Transfer-Modell".

1.3.8 Psychophysik

Die Psychophysik ist die quantitative Studie über die Beziehung zwischen Stimuli und den von ihnen hervorgerufenen Empfindungen, die durch Experimente ermittelt werden.

1966 entwickelte Stevens eine Potenzfunktion, die die wahrgenommene Intensivität als Funktion der Stimulusintensität beschreibt:

$$R = K \cdot S^b$$

wobei R die wahrgenommene Intensität, S die Stimulusintensität und K und b Konstanten darstellen. Diese Beziehung läßt sich auch folgendermaßen beschreiben: Der Logarithmus von R ist eine lineare Funktion des Logarithmus von S:

$$\log R = \log K + b \cdot \log S$$

Der Exponent b unterscheidet sich bezüglich verschiedener Sinnesqualitäten und nimmt für die visuelle Helligkeit einen Wert von 0,33 und für die Riechintensität von 0,6 an (37).

Allerdings gehen nicht alle psychophysikalischen Daten der Riechintensität mit der Potenzfunktion nach Stevens konform. So ist für einige Geruchsstoffe

der Exponent b bei niedrigen Konzentrationen kleiner als bei hohen, bei anderen Geruchsstoffen scheint der Zusammenhang zwischen $\log S$ und $\log R$ nicht durch eine lineare, sondern durch eine konvexe Funktion gegeben zu sein (63).

Die Sensibilität des Geruchssinnes ist generell sehr hoch. Nur wenige Moleküle eines Aromas reichen u.U. aus, die Rezeptor-Zelle zu stimulieren. Dabei genügt eine simultane Reizung von ca. 40 Rezeptoren, um einen Riechreiz fortzuleiten, und das Maximum der Intensitätsempfindung wird schon in wenigen Sekunden erreicht (79). Zur Bildung eines Informationssignals über die Art des Geruches ist jedoch eine ca. doppelt so hohe Konzentration notwendig, wie für die Bildung eines Reizsignals überhaupt. Daraus erklärt sich die Differenz zwischen der Wahrnehmungsschwelle (erste Wahrnehmung eines Geruches, ohne ihn spezifizieren zu können) und der Identifikationsschwelle (Erkennung der typischen Geruchsmerkmale). Dabei ist zu berücksichtigen, daß Wechsel in der Geruchsstoffkonzentration nicht nur einen Wechsel in der Stimulusintensität, sondern auch in der Stimulusqualität nach sich ziehen können. Dieser Geruchsstoffqualitätswechsel, einhergehend mit der Konzentrationsänderung, muß nicht für alle Beobachter gleich sein und liegt möglicherweise an einer unterschiedlichen Beteiligung des N. trigeminus bei verschiedenen Konzentrationen (63).

Durch erhebliche Unterschiede im sensorischen Bereich und bei der Übertragung in das Gehirn streuen die individuellen Geruchsschwellenkonzentrationen beim Menschen zum Teil um mehr als eine Dekade. Ein weiterer Faktor für die unterschiedlichen Schwellenwertkonzentrationen liegt auch in den verschiedenen psychophysikalischen Techniken und den unterschiedlichen Verdünnungsmethoden begründet. Somit ist die

Geruchsschwellenkonzentration keine geeignete Maßeinheit (86).

Weitere Parameter, die den Riechschwellenwert beeinflussen, sind, außer der Art des Geruchsstoffes, seiner Konzentration und der Geruchsstoff-Trägersubstanz, die Strömungsrate, die relative Luftfeuchtigkeit, die Temperatur, der pH-Wert und der osmotische Druck, wobei die letzteren nur einen relativ geringen Effekt auf die Schwellenkonzentration besitzen.

Die gewöhnlichen Schwankungen in der Umgebungstemperatur bzw. in der relativen Luftfeuchtigkeit ändern die absolute Riechsensitivität kaum merklich, und der Temperaturwert der eingeatmeten Luft, gemessen in der unteren Nasenhöhle, erreicht schnell einen konstanten Wert, ca. 2-5°C tiefer als die Körpertemperatur (137).

Anders ist es jedoch um die Strömungsrate der Geruchsstoffmoleküle bestellt. Die Riechschleimhaut der Ratte liegt nicht direkt in dem respirierten Luftstrom, so daß ein aktives Schnüffeln notwendig ist, damit die Geruchsstoffmoleküle Zugang zu den Rezeptoren erhalten. Um eine Geruchsempfindung hervorzurufen, muß eine mechanische Reizung des Riechepithels erfolgen - bei stehender Luft kommt keine Geruchsstimulation zustande (137).

Der Anteil an der inspirierten Luft, der das Riechareal erreicht, wächst in Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit in einem Bereich von 5-20% der inspirierten Gesamtluftmenge (117).

Das Schnüffeln hat die Bedeutung einer wachsenden nasalen Strömungsrate, die für die olfaktorische, trigeminale und vomeronasale Reizentstehung eine Variable 1. Ordnung darstellt (128).

Eine Erklärung hierfür könnte die Überlegung sein, daß bei einer niedrigen Strömungsgeschwindigkeit nur wenige Moleküle an die Rezeptoren gelangen, da alle im Schleim an der Oberfläche des Riechepithels adsor-

biert sind. Bei sehr großer Strömungsgeschwindigkeit der Geruchsstoffmoleküle setzt jedoch die Diffusionskapazität durch den Schleim einen limitierenden Faktor. Insofern bietet der goldene Mittelweg normalerweise eine optimale Reizantwort (105).

Bei geringer Quantität eines Geruchsstoffes von hoher Konzentration kann am besten durch langsames, aber kurzes Schnüffeln gerochen werden - bei niedrigen Konzentrationen führt langes, aber mit großer Geschwindigkeit ausgeführtes Schnüffeln zur maximalen Stimulierung (137).

Einen weiteren Einfluß auf die Riechsensibilität bildet die Sekretionsrate der verschiedenen Drüsen des olfaktorischen Systems und das Ausmaß der Riechschleimhauthöhe. Ein Anschwellen, bzw. eine daraus resultierende Obstruktion, verändert die Riechschärfe stärker, als eine unterschiedliche Sekretmenge. Sowohl ein hoher Grad der Obstruktion als auch eine geringe Schleimhauthöhe lassen die Riechschwelle anwachsen. Die höchste Sensibilität ergibt sich, wenn die Nasenschleimhaut gerötet, relativ geschwollen und feucht ist (137).

Bei weiblichen Ratten spielt auch noch die Phase des ovariellen Zyklus eine Rolle. Während der Menstruation und der ersten Zyklushälfte (Östrogen-Stimulation) nimmt das Riechvermögen ab. Östrogen steigert die Quantität von freien, Acetylcholin-ähnlichen Substanzen in der Nasenschleimhaut (104), (103), (36).

Weiterhin vermindert sich im zweiten Lebensjahr der Ratte der Umfang des Bulbus olfactorius um 50%. Der accessorische Bulbus jedoch bleibt unverändert. Es wird vermutet, daß dies auf eine Atrophie der Riechnervenfasern zurückzuführen ist (128), (104).

Neben diesen vielen Faktoren ist das Phänomen der Adaptation von zentraler Bedeutung. Die Riechsensibi-

lität verschlechtert sich rasch, wenn ein konstanter Stimulus offeriert wird. Je länger man dem Geruchsstoff ausgesetzt ist, desto geringer ist die wahrgenommene Intensität, wobei die Adaptation nicht durch eine verminderte Sensibilität der Rezeptorzelle hervorgerufen wird, sondern durch eine Hemmung der Reizleitung in den Mitralzellen (79). Die Beziehung zwischen der Präsentationsdauer des Geruchsstoffes und der wahrgenommenen Intensität läßt sich durch eine Exponential-Funktion beschreiben (37). Relativ große Differenzen in der Adaptationsdauer ziehen jedoch wahrscheinlich eine weitaus geringere Veränderung der wahrgenommenen Intensität nach sich, als eine veränderte Konzentration des dargebotenen Stimulus.

Zwischen der Konzentration des Geruchsstoffes und der Adaptationsrate besteht allerdings keine systematische Beziehung (11).

Eine Kreuzadaptation entsteht dann, wenn nach Präsentation eines, eine Adaptation hervorrufenden, Stimulus ein weiterer Geruchsstoff offeriert wird. Der Effekt der Kreuzadaptation ist geringer als der Effekt der "Selbst-Adaptation" bei einem gegebenen Geruchsstoff. "Selbst"- und Kreuzadaptation beeinflussen die psychophysikalische Funktion im gleichen Sinne. Nach neueren Erkenntnissen besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß es durch Kreuzadaptation zu einem Anwachsen der wahrgenommenen Intensität für den an zweiter Stelle gegebenen Geruchsstoff kommen kann (37). Wenn das olfaktorische System an eine Substanz von hoher Konzentration adaptiert ist und ein zweiter Geruchsstoff, ebenfalls hochkonzentriert, hinzutritt, findet nur eine leichte Kreuzadaptation statt. Wenn jedoch zwei Stimuli mit niedrigen Geruchsstoffkonzentrationen nacheinander gegeben werden, kommt es zu einer Kreuz-"Förderung", die mit der Zeit zunimmt (11). Die Erholungszeit von der Adaptation ist relativ kurz. Eine komplette

Erholung tritt schon nach ca. 4 Minuten auf, wobei die Erholungsrate wahrscheinlich auch von der Natur des Geruchsstoffes abhängig ist. Bei niedrigen Stimulus-Konzentrationen, die am meisten durch die Adaptation beeinflusst werden, ist sogar schon nach 6 Sekunden ein deutlicher Anstieg in der wahrgenommenen Intensität zu verzeichnen (37).

1.3.9 Einfluß des Riechens auf das allgemeine Verhalten und das Lernverhalten der Albino-Ratte

Wilde Ratten leben in einer sozialen Ordnung, die durch eine große Anzahl von Faktoren beeinflusst wird, so z.B. durch Lebensraum, Futternähe, Alter, physische Größe, sozialer Rang von Mutter und Jugendgefährten, Geschlechterverteilung in der Heimat-Kolonie und nicht zuletzt durch den Kampferfolg des einzelnen Individuums. Die Reaktionen auf Gerüche von Artgenossen sind unterschiedlich; doch je neuer ein Geruch ist, desto massiver ist auch das Aggressionsverhalten. Dadurch werden Kämpfe in einer etablierten Hierarchie auf ein Minimum beschränkt und fremde Tiere davon abgehalten, in die Kolonie einzudringen.

Muttertiere erkennen ihre Jungen an ihrem charakteristischen Geruch, und die Jungtiere selbst zeigen für das mütterliche Analsekret eine hohe Präferenz (45).

Auch im Sexualverhalten spielen olfaktorische Reize eine große Rolle (120). Ratten zeigen für Dimethyl-Sulfid, Hexyl-Mercaptan und Methyl-Isothiocyanat, die zum Teil im Vorhaut-Drüsensekret der männlichen Ratte aufzufinden sind und wahrscheinlich der olfaktorischen Geschlechtsunterscheidung dienen, eine Geruchspräferenz (47).

Geruchsstimuli haben weiterhin nicht nur auf den Östrogen-Zyklus einen Einfluß, sondern können, wenn es sich um den Geruch eines fremden Männchens handelt, bei Mäusen sogar eine bestehende Schwangerschaft beenden, so daß nach Geruchs-Exposition wieder ein normaler ovarieller Zyklus einsetzt (108).

Der Geruchssinn hat auch bei der Suche nach adäquatem Futter eine zentrale Bedeutung. Die Riechensibilität der Ratte für Futtergerüche ist dermaßen hoch, daß ein einziges trockenes 45 mg "Noyes-food-pellet" ausreicht, um eine Diskriminationsleistung in einem T-Labyrinth zu erzielen (127).

Harris et al. zeigten 1931, daß Ratten, die an einem Vitamin-B-Mangel litten, zielsicher nur eine solche Nahrung auswählten, in der das Vitamin auch enthalten war (55).

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß Ratten die Nahrungsaufnahme und ihr körperliches Wohlergehen zeitlich äußerst genau in Zusammenhang bringen können und der Nahrungsgeruch für sie aversiv wird, wenn sich nach dem Fressen ein Unwohlsein oder gar eine lebensbedrohliche Situation einstellt (108), (120).

Auch der Geruch einer anderen kranken Ratte wirkt als ein aversiver unconditionierter Stimulus, wie auch, gut vorstellbar, der Geruch von Katzen (120), (24), (77), (20). Pfefferminz und N-Butylmercaptan besitzen ebenfalls eine aversive Wirkung, während die Ratte für Amylacetat (Bananen-Öl) eine hohe Präferenz zeigt (82), (120), (129).

Auch auf den Geruch ihres Betreuers, besonders, wenn dieser während der ganzen Versuche nie sein T-Shirt gewechselt hatte, reagierten die Ratten positiv (120).

Allgemein läßt sich sagen, daß Geruchsstoffe wesentlich das Verhalten der Ratte bestimmen. Das Ausmaß und die Art und Weise, in der ein Geruchsstoff Ein-

fluß auf das Verhalten nimmt, ist jeweils abhängig von den vorangegangenen Erfahrungen, die das Tier mit ihm gemacht hat.

Neue Gerüche verlieren ihren verhaltens-direktiven Einfluß, sobald sie nicht mehr neu, sondern in zunehmendem Maße bekannt sind. Der Einfluß eines Geruchsstoffes auf das Verhalten kann allerdings gesteigert werden, wenn sich das Tier in einer Deprivatisierungssituation für das Objekt, mit dem es den Geruch assoziiert, befindet (120). Dies gilt auch für neue Gerüche, die z.B. durch operantes Konditionieren mit einer Milch-Nahrung in Zusammenhang gebracht werden (71).

Befindet sich eine Ratte in einer neuen Umgebung, so sondert sie "Duft-Marken" ab, die die Chance verringern, daß das Tier erneut denselben Ort aufsucht. In einem Labyrinth läuft die Ratte daher auch nicht zufällig zu dem einen oder anderen Ausgang, sondern versucht, ihre eigene Duftspur zu vermeiden und auch möglichst in eine Richtung zu laufen, die um 180° von der vorherigen abweicht. Ist die Orientierung an einer Geruchsspur oder an der vestibulären "Landkarte" nicht möglich, alterniert die Ratte zwischen links und rechts (120).

Douglas stellte 1966 fest, daß bei einem Vergleich zwischen verschiedenen Stimulusqualitäten (visuell, olfaktorisch, taktil) allein der Geruchsreiz einen Einfluß auf das Alternieren der Ratte im Labyrinth hatte. Auditorische, taktile, visuelle aber auch olfaktorische Reize hatten weiterhin keinen Effekt, wenn sie außerhalb des Labyrinths offeriert wurden (33).

Honzik vertrat 1936 die Meinung, daß dem Sehen beim Lernverhalten der Ratte im Labyrinth die größte Bedeutung zukommt, daß aber das Riechen einen unzweifelhaft wichtigen Platz im Lernverhalten der Tiere einnimmt (60). Slotnick und Nigrosh fanden 1972 heraus, daß olfaktorische besser als auditorische Reize

geeignet sind, um als Stimulus in einer Diskriminierungsaufgabe zu fungieren (124).

Nach einem Vortraining kann die Geruchsdiskriminations-Aufgabe im wesentlichen sogar fehlerlos beherrscht werden (106).

Ratten sind, im Gegensatz zu visuellen und auditorischen Reizen, nur mit olfaktorischen Stimuli in der Lage, in einer Diskriminations-Aufgabe eine Vertauschung des belohnten Stimulus (S+) mit dem unbebelohnten Stimulus (S-) nachzuvollziehen (106), (124). Ein Training für ein Unterscheidungsproblem aus einer bestimmten Stimulus-Klasse (z.B. Diskrimination zwischen 2 Geruchsstoffen) befähigte die Ratten, auch weitere Diskriminations-Aufgaben dieser Art mit anderen Geruchsstoffen zu lösen (Learning-Set). Ihre Leistung war der von Primaten bei visuellen Stimulusreizen vergleichbar (125), (70).

Die von der Ratte abgesonderten "Duftmarken" geben nicht allein Auskunft darüber, daß dieses Areal kein unerforschtes Gebiet mehr ist, sondern die Geruchsspuren dienen auch dazu, Artgenossen eine wertende Information zu übermitteln. So unterscheiden sich die Duftmarken in ihrer Qualität, je nachdem, ob die Ratte den Eindruck hat, am Ende ihres Laufes frustriert bzw. gestreßt zu werden, oder eine Belohnung zu erhalten. Nachfolgende Ratten verwerten diese Informationen und richten ihr Verhalten danach aus (94), (102), (134), (83), (121), (135), (91), (116).

Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte die von Leonard und Tuite 1981 postulierte Existenz von speziellen Hormonen (Pheromone) sein, die spezifische chemische Signale mit Informationen über den physiologischen und psychischen Zustand des aussendenden Tieres übermitteln (80).

1.3.10 Möglicher Einfluß von Δ^1 -THC auf das Riechen der Albino-Ratte

Viele Drogen, so z.B. Amphetamine, Coffein, Brom, Morphin und Codein besitzen einen Einfluß auf die Riechleistung (104). Für Δ^1 -THC ist bis heute kein Effekt auf das Riechen nachgewiesen worden. In der Populär-Literatur wurden jedoch veränderte Geruchsempfindungen nach Haschisch-Genuß beschrieben, und auch Patterson berichtete 1974, nach Befragung von Marihuana-Konsumenten eines militärischen Trainingslagers, über geschwollene Nasenschleimhäute sowie unangenehme Geruchsempfindungen nach Drogengenuß (112), (127a).

Es ist bekannt, daß Δ^1 -THC beim Menschen die Atemfrequenz senkt und den Speichelfluß vermindert (111). Die Strömungsrate der respirierten Luft bzw. der Geruchsstoffmoleküle ist für die olfaktorische, trigeminale und vomeronasale Reizentstehung eine Variable 1. Ordnung (128). Die mit vielen Gefäßen ausgestattete Nasenschleimhaut wird von zahlreichen sympathischen und parasympathischen Efferenzen innerviert, die hier, wie auch in anderen Geweben, den Gefäßtonus und die Schleimsekretion regulativ verändern (128), (10). Besonders die Schleimhauthöhe hat einen starken Einfluß auf die Riechsensibilität. Zu starkes Anschwellen, aber auch eine zu geringgradige Ausdehnung wirken negativ auf die Riechfähigkeit. Den gleichen Effekt hat eine übermäßige oder verminderte Sekretmenge (137).

Viele Effekte von Δ^1 -THC lassen sich über einen cholinergen Wirkungsmechanismus erklären (96), (52), (50), wie z.B. die Senkung von Blutdruck und Herzfrequenz, Einsetzen einer Diarrhoe nach oraler Gabe und die Ausbildung einer Miosis (111).

Mögliche Auswirkungen von Δ^1 -THC wären somit durch Senkung des Gefäßtonus eine relative Obstruktion der Nasenhöhle durch starkes Anschwellen der Schleimhaut. So besaßen auch Patienten mit einer familiären Dysautonomie (= Riley-Day-Syndrom, rezessiv auftretende Entwicklungsstörung des autonomen Nervensystems) wahrscheinlich durch ein abnormes cholinerges Reizleitungssystem erhöhte Riechschwellen (111).

Das Riechepithel wird nicht nur vom N. olfaktorius, sondern auch von zahlreichen Verästelungen des 2. Trigeminusastes, dem N. maxillaris, innerviert, und es existiert kein Geruchsstoff, bei dem nicht eine Stimulation des Trigeminus gleichzeitig mit der des N. olfaktorius erfolgt (17), (104), (80), (128). Eine Änderung der Geruchsstoffqualität, die einen Konzentrationswechsel begleiten kann, liegt möglicherweise an einer unterschiedlichen Beteiligung des N. Trigeminus bei verschiedenen Konzentrationen (63).

Lapa et al. stellten 1968 nach einer Gabe von 0,4 bis 1,6 mg/kg Δ^1 -THC bei der Katze einen stark hemmenden Einfluß auf die Reizleitung des N. Trigeminus fest (76).

Der Bulbus olfaktorius besitzt eine enge Beziehung zu Strukturen des Limbischen Systems, und umgekehrt (10), (80).

Δ^1 -THC reichert sich in Teilen des Limbischen Systems an (139), (13) und könnte somit eine Änderung der Verarbeitung des olfaktorischen Reiz-Signals bzw. der Mitralzellaktivität bewirken.

Insgesamt deutet vieles darauf hin, daß Δ^1 -THC möglicherweise einen hemmenden Einfluß auf die Riechsensibilität besitzt und somit zu einer Erhöhung der Riechschwellenkonzentration führt. Ein Einfluß auf die affektiven Komponenten eines Geruchsstoffes, hervorgerufen durch eine Veränderung im Limbischen System, wäre ebenfalls denkbar.

Somit lassen sich folgende Hypothesen postulieren:

1. Δ^1 -THC vermindert die olfaktorische Sensibilität der Albino-Ratte
2. Δ^1 -THC übt einen hemmenden Einfluß auf die Lernleistung der Albino-Ratte aus.

Der vorliegende Versuch wurde konzipiert, um diese Hypothesen zu beleuchten.

2. Methoden

2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 12 experimentell naive männliche Wistar-Albino-Ratten, die aus dem Zentralinstitut für Versuchstiere in Hannover (HAN, Hannover, West-Germany) stammten.

Bei Versuchsbeginn waren die Ratten 14 Tage alt und wogen am Anfang des Versuches durchschnittlich 120 g, bei Versuchsende nach ca. 5 Monaten, 401 g.

Sie waren in festen Gruppen von 2 x 5 und 1 x 2 Tieren in labor-üblichen Polymethylmetacrylat-Käfigen (PMMA) untergebracht und bekamen Wasser und Futter ad libitum, außer während der Versuchszeit.

Es bestand ein circadianer Hell-Dunkel-Rhythmus, mit einer Lichtperiode von 7.00 bis 19.00 Uhr.

Die Versuche wurden tagsüber durchgeführt, und die tägliche Versuchsdauer pro Ratte betrug durchschnittlich 40 Minuten.

2.2 Drogen

Δ^1 -Tetrahydrocannabinol (Δ^1 -THC) wurde im Labor von Dr. M. Binder am Institut für Physiologische Chemie der Ruhr-Universität Bochum synthetisiert. Der Reinheitsgrad wurde mittels Kapillar-Gaschromatographie auf einem Hewlett-Packard 5880 A Gaschromatographen überprüft und betrug 96% (Säule: 23 m x 0,3 mm, OV 101).

Δ^1 -THC wurde in Äthanol bei -20°C in Dunkelheit aufbewahrt (vergl. (93)).

Das Vehikel bestand aus 10% Propylenglycol und 1% Tween-80, in physiologischer Kochsalzlösung

(vergl. (126)). Der Alkoholanteil der äthanolischen Δ^1 -THC-Lösung wurde mittels eines Vakuum-Rotationsverdampfers bei 0,01 Torr abgedampft und das Vehikel auf einem Vortex-Mischer zugesetzt, wodurch eine hellbräunliche, klare Flüssigkeit entstand.

Die tägliche Injektionsmenge, die intraperitoneal verabreicht wurde (vergl. (126) und (53)), betrug für die Δ^1 -THC-Lösung, wie auch für das Vehikel allein, 1 ml/kg Körpergewicht.

Der Versuchsbeginn fand 30 Min. p.i. statt, da die psychotrope Wirkung lt. Järbe et al. erst nach einer halben Stunde einsetzt (66).

Zu Anfang des Versuches betrug die Δ^1 -THC-Dosis 0,1 mg/kg, und durch kontinuierliche Steigerung wurde schließlich eine Dosis von 5,5 mg/kg Δ^1 -THC erreicht. Da Δ^1 -THC einen hemmenden Einfluß auf das Lernverhalten und die motorische Aktivität der Ratte ausübt, wurde, auch in Anbetracht der analgetischen Wirkung nach THC-Gabe, eine geringe Ausgangsdosis gewählt, um die Ratten vor möglichen Verbrennungen zu schützen. Eine Dosissteigerung war wünschenswert, da zwar die Reizleitung im N. Trigeminus der Katze schon bei 0,4-1,6 mg/kg Δ^1 -THC stark beeinträchtigt wurde (76), Veränderungen im Neurotransmittergehalt des Gehirns aber erst ab durchschnittlich 5 mg/kg Δ^1 -THC und höher beschrieben wurden (131), (51), (12).

Die Dosis wurde somit zügig gesteigert, und als Orientierung dienten eine geringe Gesamtfehlerzahl und eine ausreichende motorische Aktivität, verifizierbar durch die durchschnittliche Versuchsdauer von 40 Minuten pro Ratte.

2.3 Geruchsstoffe

Nach mehreren Vortests mit verschiedenen Geruchsstoffen (Apfelduft, Terpentinöl, Isobutylcapronat, Paraffin-Öl, destilliertes Wasser) fiel die Wahl auf Isobutylcapronat (2-Methyl-propanol-Hexanoat) und Paraffinöl. Isobutylcapronat wurde freundlicherweise von Herrn Dr. Steiner, Fa. Dorm Dr. C. Mertens & Co. Nachf. in 8021 Bayerbrunn, zur Verfügung gestellt und besaß einen Reinheitsgrad von 99%. Das Paraffinöl war eine handelsübliche, in Apotheken erhältliche, dünnflüssige Zubereitung, die den Anforderungen des Deutschen Arzneibuches, Band 7, entsprach.

Capronsäure bildet, ähnlich wie unparfümierte Luft, einen neutralen Riechanreiz für die Ratte, im Gegensatz zu z.B. 20%iger Buttersäure und dem Sekret der Zibet-Katze, für die die Ratten eine hohe Präferenz zeigen, sowie Rosenöl und Pfefferminzgeruch, die als aversive Stimuli empfunden werden (129), (137).

Paraffinöl unterscheidet sich von vielen anderen Geruchsstoffen dadurch, daß es in den olfaktorischen Rezeptorzellen der Ratte charakteristischerweise eine ungewöhnlich lange Entladung verursacht (4). Für die menschliche Nase besitzt es keinen Eigengeruch.

Im Versuch wurde das Paraffinöl als der, von der Ratte aufzusuchender, positiv konditionierter Stimulus (CS^+) eingesetzt, während das Isobutylcapronat bzw. seine verdünnten Lösungen den zu vermeidenden, negativ konditionierten Stimulus (CS^-) repräsentierte.

Für die verschiedenen Testverdünnungen wurde Isobutyl-

capronat mit Paraffinöl gemischt, wobei die Homogenisierung der einzelnen Verdünnungsstufen mit Hilfe eines Vortex-Mischers sichergestellt wurde. Die Ausgangs-Probe bestand in 1 ml reinem Isobutylcapronat. Mittels einer Eppendorf-Pipette wurden aus dieser Probe 0,1 ml entnommen und zu 0,9 ml Paraffinöl hinzugefügt. Diese Mischung enthielt somit nur noch 10% Isobutylcapronat und stellte die erste Verdünnung (V_1) dar. Für die zweite Verdünnung wurden wieder 0,1 ml aus der Verdünnungsstufe V_1 entnommen und zu 0,9 ml Paraffinöl hinzugefügt, usw. Es entstand dadurch eine geometrische Verdünnungsreihe, in der jede Probe ein Volumen von 0,9 ml aufwies, wobei die Konzentration von Isobutylcapronat in Zehnerpotenzen abnahm. V_2 besaß somit einen Isobutylcapronat-Gehalt von 1%, V_3 von 0,1%, V_4 von 0,01% usw., so daß sich die Geruchsstoff-Proben für den CS^+ und den CS^- allmählich immer mehr anglichen.

2.4 Versuchsapparatur

Die Versuchsapparatur stand in einer Box (5,80 m x 3,50 m x 3,65 m), deren eine Breitseite ein Fenster besaß, während die andere auf einen Gang hinauslief (s. Abb. S. 43, 44, 45).

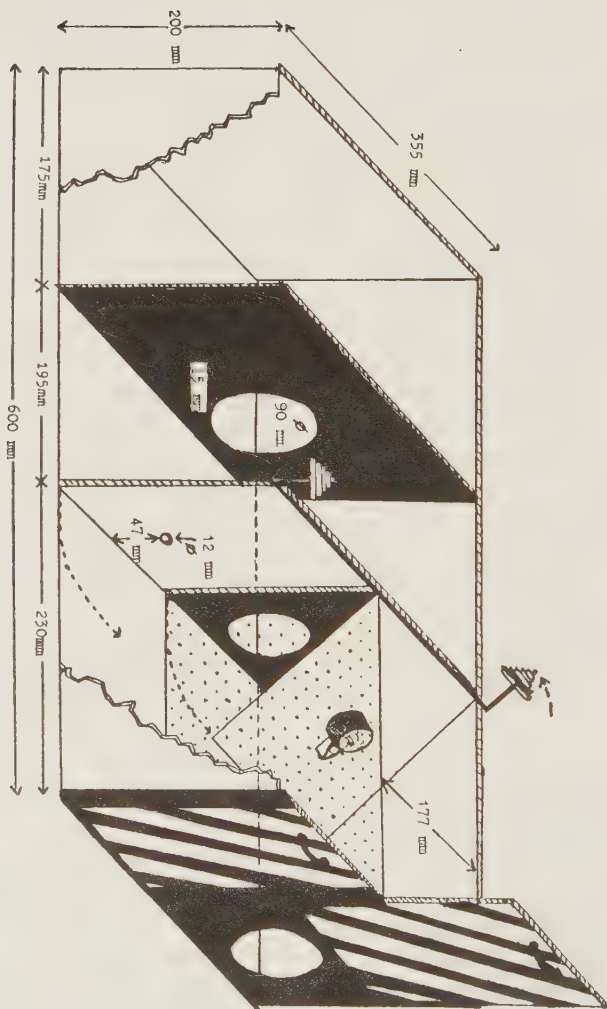
Das Labyrinth war ein modifizierter Nachbau des Labyrinths von Miller und Erickson, die 1966 Chlorid-Salze in einem Versuch zur Bestimmung von Riechschwellen testeten (98). Es war gänzlich aus Aluminium angefertigt und die einzelnen Teile durch Schrauben oder Niete aneinander befestigt. Klebstoffe wurden nicht verarbeitet, um eine eventuelle Adsorption

der Geruchsstoff-Moleküle an den Klebestellen zu vermeiden und vor allem, um keinen Fremdgeruch durch den Klebstoff selbst in das Labyrinth hineinzutragen.

Das Labyrinth (0,60 m x 0,355 m x 0,20 m) bestand aus vier Sektionen, einer Startbox, einer Wahlbox und zwei Zielboxen. Start- und Wahlbox waren durch eine Trennwand, die in der Mitte ein Loch ($d = 9$ cm) besaß, durch das die Ratte hindurchlaufen konnte, abgeteilt. Zwischen der Wahlbox und den zwei Zielboxen, die beide durch eine Wand voneinander getrennt waren, befand sich eine weitere Trennvorrichtung. Sie bestand aus einer Aluminium-Platte, die, in jeweils der Mitte der beiden Zielboxen, wieder zwei Durchschlüpf-Löcher für die Ratten besaßen. Hinter dieser Platte waren zwei Schwingtüren befestigt, die von der Ratte selbsttätig aufgestoßen werden konnten. Dies wurde durch Gewichte ermöglicht, die an der Außenseite des Labyrinths angebracht worden waren. Die Kraft, die zum Aufstoßen der Schwingtüren benötigt wurde, war genau auf die Ratten abgestimmt. In der Mitte jeder Türe, in Höhe der Rattennase, befand sich ein kleines Loch ($d = 12$ mm), unter dem, auf der Türrückseite, ein Magnet befestigt war. Jeweils eine der beiden Zielbox-Türen wurde mittels eines Aluminiumpflocks, der auf dem Boden der Box platziert wurde, am Aufschwingen gehindert. Als Behälter für die Geruchsstoff-Proben, die sich in einem kleinen, verschließbaren Röhrchen (Tube) befanden, diente eine kleine, zylindrische Blechdose, deren Deckel entfernt worden war. In ihrem Mantel befand sich ein Loch, durch das der Tube von innen hineingesteckt werden konnte. An die Rückseite der Dose war eine mehrfach gebogene Metall-Lamelle angeschraubt worden, durch die die Dose an den Magneten geheftet werden konnte, ohne daß die Ratten,

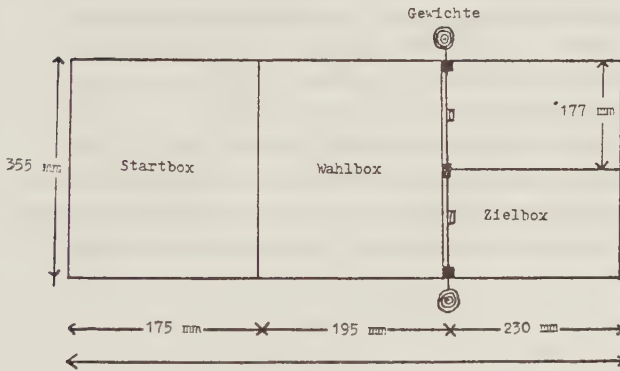
auf der Gegenseite der Tür, die darin enthaltene Geruchsstoffprobe sehen oder berühren konnten. Schwingtüren und Trennwand sowie Dosen und Tür-Rückseiten schlossen nahezu luftdicht ab. Die beiden Zielboxen waren am Labyrinth-Ausgang mit einer weiteren Aluminium-Platte begrenzt, die wiederum in der jeweiligen Mitte der beiden Zielboxen zwei Durchschlüpf-Löcher ($d = 9 \text{ cm}$) für die Ratten besaßen. Diese beiden Löcher ließen sich durch Schiebetüren verschließen. Während eines Versuchsdurchganges wurde das Labyrinth nach oben hin mit zwei Plexiglas-Deckeln verschlossen, um die Ratten daran zu hindern, hinauszuklettern. Unter dem eigentlichen Labyrinth befand sich ein mit Leitungswasser gefülltes Kunststoffbecken ($80 \text{ cm} \times 50 \text{ cm} \times 18 \text{ cm}$), dessen Längs- und rechte Breitseite mit dem Labyrinth glatt abschlossen. Das Wasser des Beckens wurde mittels zweier Tauchsieder und einem Regelthermometer sowie einer Umwälzpumpe auf 48°C erhitzt, wodurch sich ebenfalls die Bodenplatte des Labyrinths erwärmte. Nach Verlassen des Labyrinths gelangten die Ratten auf das überdachte Ende des zur Wand hin begrenzten Kunststoffbeckens und fanden in einem Pappkartonhäuschen Unterschlupf. Links, in der Höhe des Wasserbeckenbodens, gab es noch eine mit Papier bezogene Fläche, beidseitig mit Holzplatten begrenzt, die als Aufenthaltsort für die Ratten zwischen den einzelnen Versuchsdurchgängen zur Verfügung stand. Über der gesamten Versuchsanordnung war in $1,50 \text{ m}$ Höhe eine Neonröhre und in $0,60 \text{ m}$ Höhe zwei Ventilatoren (Föhn) angebracht, die sowohl auf die Wahlbox, als auch auf die Zielboxen gerichtet waren. Rechts über dem Labyrinth befand sich ein Hygrometer, das kontinuierlich während des Versuchs Temperatur und

Luftfeuchtigkeit registrierte. Die ganze Versuchsa-
pparatur befand sich unter einem in der Chemie üb-
lichen Abzug.



Labyrinth

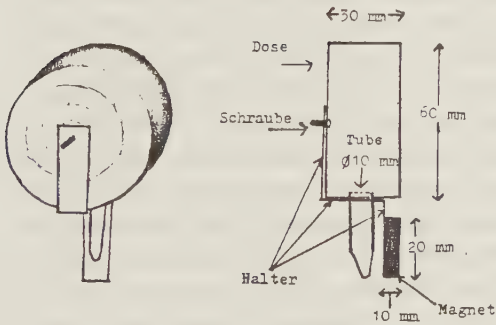
Labyrinth - Grundriß und Riechdosen



SEITLICHE RÜCKANSICHT

SEITENANSICHT

SEITLICHE FRONTANSICHT



2.5 Versuchsplan

Die Ausgangsstichprobe bei Versuchsbeginn bestand aus 12 männlichen Ratten.

Für den Versuch wurden nur männliche Versuchstiere verwandt, da der ovarielle Zyklus der weiblichen Ratte einen Einfluß auf die Riechsensibilität ausübt und daher nicht erklärbare Schwankungen in der Riechleistung aufgetreten wären.

Nach durchschnittlich 34 Trainingstagen wurden 6 Tiere aus dem Versuch genommen, da sie keine Fortschritte in ihrer Diskriminationsleistung während des Trainings erkennen ließen. Es handelte sich dabei um Ratten, deren allgemeines Verhalten als ängstlich und unsicher charakterisiert werden konnte.

Der Gesundheitszustand der Tiere wurde fortwährend überprüft. Neben dem äußeren Aspekt, eventuell auftretenden motorischen Beeinträchtigungen (z.B. Hinken) und Diarrhoen wurde, neben einer kontinuierlichen Gewichtskontrolle, besonders auf Erkrankungen der Atemwege wie Schnupfen, Niesen, röchelndes oder brummendes Atemgeräusch geachtet. Da die interindividuelle Riechsensibilität starken Schwankungen unterworfen ist und somit kein "Norm-Riechen" existiert (86), fungierten dieselben Versuchstiere sowohl als Test- (bzw. Drogen-) wie auch als Kontroll- (bzw. Vehikel-) Gruppe. Δ^1 -THC und Vehikel-Injektionen wurden jeweils abwechselnd an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Dies schien gerechtfertigt, da die psychotrope Wirkung von Δ^1 -THC nach ca. 3 Stunden (13), der Einfluß von Δ^1 -THC auf das Verhalten im "Open-field" nach ebenfalls ca. 3 Stunden (34), die Hemmung der motorischen Aktivität nach 8 Stunden (84) und das Δ^1 -THC-bedingte "Vokalisieren" nach 3 Stunden (65) beendet sind.

Der Versuchsplan sah vor, möglichst schnell in den

Bereich der jeweiligen Riechschwelle vorzudringen und anschließend für die Verdünnungen, die über der vermuteten Riechschwelle lagen, jeweils eine Anzahl von 10 Werten, sowohl im Drogen- als auch im Nicht-Drogenzustand, pro Ratte zu erheben. In der Nähe dieser Riechschwelle sollte eine höhere Anzahl von Werten (20 Daten) erhoben werden, um in der statistischen Auswertung eine gute Schätzung für die Riechschwelle zu erhalten.

Dieses Verfahren wurde gewählt, um nicht zu viele Versuche mit Verdünnungen, die weit über der Riechschwelle liegen, durchzuführen, da sich in den Vorversuchen gezeigt hatte, daß die individuellen Riechsensibilitäten der Ratten durchaus um Zehner-Potenzen der Geruchsstoffkonzentration differieren können.

Vor Versuchsbeginn wurden die Ratten handzahn gemacht, wobei allen Tieren möglichst das gleiche Ausmaß an Zuwendung und Zeitaufwand gegeben wurde, um unterschiedliche Auswirkungen auf das Verhalten der Tiere zu vermeiden (8). In der nächsten Woche konnten die Ratten ohne Geruchsstoffproben und ohne negative Verstärkung (geheizte Bodenplatte, blockierte Türen) das Labyrinth erforschen. Wieder wurde darauf geachtet, daß jedes Tier die gleichen Bedingungen im Vergleich zu den anderen besaß (23). Die Trainingsphase wurde, ohne THC oder Vehikel, mit Paraffinöl als positiv konditioniertem Stimulus (CS^+) und 1,0 ml reinem Isobutylcapronat als negativ konditioniertem Stimulus (CS^-) begonnen.

Am 1. Tag liefen die Tiere in einer Sequenz von 6 x rechts und 6 x links, wobei die jeweilig angegebene Seite den Platz der Referenz-(Paraffinöl)-Geruchsstoffprobe bezeichnete.

Am 2. Tag wurde diese Sequenz verlassen, und die Ratten liefen von nun an nach 5, sich wiederholenden Standard-Zufalls-Sequenzen, die Fellows 1967 für

Diskriminationsaufgaben entworfen hatte, um eventuelle "Strategien" der Versuchstiere zu verhindern (39).

Eine Sequenz, bestehend aus 12 einzelnen Durchgängen, wurde täglich von jeder Ratte absolviert. Die in der Sequenz angegebene Seite bezeichnete wiederum den Platz der Referenzprobe.

Das Training wurde in dieser Form so lange durchgeführt, bis die Ratten an drei aufeinanderfolgenden Tagen in mindestens 10 von 12 Durchgängen einer Sequenz die Diskriminationsaufgabe richtig gelöst hatten (83%-Kriterium). Im weiteren Trainingsverlauf wurde mit den intraperitonealen Injektionen von Δ^1 -THC-Lösung und Vehikel, täglich abwechselnd, begonnen, wobei die Δ^1 -THC-Dosis zügig gesteigert wurde. Gleichzeitig bekamen die Ratten anstatt des reinen, unverdünnten Isobutylcapronats die erste Verdünnungsstufe V_1 (10%iges Isobutylcapronat) angeboten und wurden so lange weitertrainiert, bis sie erneut das 83%-Kriterium erfüllten.

Dieses Vorgehen diente dazu, ein mögliches "State-Dependent-Learning" zu vermeiden (118), (9).

Nach dieser Trainingsphase begann die eigentliche Testphase. Den Ratten wurden nun in der folgenden Zeit verschiedene weitere Verdünnungsstufen von Isobutylcapronat dargeboten. Dabei wurde die zu testende Verdünnung (V_n) beliebig in die bestehenden Sequenzen mit der Verdünnungsstufe V_1 eingestreut, wobei V_1 grundsätzlich am Anfang und am Ende einer Sequenz offeriert wurde z.B.:

$V_1 V_1 V_n V_1 V_1 V_n V_1 V_n V_1 V_n V_1 V_1$

Die häufige Präsentation von V_1 diente dazu, den Ratten den Geruchsstoff von Isobutylcapronat immer wieder vor Augen bzw. Nase zu führen. Dadurch sollte eine Generalisierung mit unterschiedlichen Geruchsstoff-Qualitäten, die mit einer Konzentrationsverminderung eines Geruchsstoffes einhergehen können, er-

möglichst werden.

Wird in einer Test-Sequenz ein Vergleichsstandard eingeschaltet, der einen sehr hohen oder einen sehr niedrigen Wert des Stimuluskontinuums repräsentiert, vermindert sich der Wert des Exponenten der psychophysikalischen Funktion (63). Somit wird, lt. Potenzfunktion von Stevens, die empfundene Intensität bei Stimuluskonzentrationen, die einen Wert kleiner als 100% besitzen, größer.

Das bedeutet, daß in dem Gültigkeitsbereich des Gesetzes, d.h. oberhalb der Riechschwelle, die Sensibilität mittels des Vergleichsstandards V_1 gesteigert werden kann, wodurch eine Unterscheidung zwischen Riechen und Nicht-Riechen deutlicher wird.

Eine weitere Funktion der V_1 -Präsentation bestand darin, eine Kontrolle auf die Diskriminationsleistung der Ratten bei den höheren Verdünnungen auszuüben. Wurden bei der Verdünnungsstufe V_1 , im Vergleich zu den individuell ermittelten Erfolgswahrscheinlichkeiten des Drogen- und des Nicht-Drogenzustandes der Ratten bei dieser Verdünnung, zu viele Fehler gemacht, so wurde die ganze Frequenz in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Kriterium: Anzahl der Fehler in der Sequenz überschreitet einen kritischen Wert, so daß dieses Ereignis eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 5% hat und es somit sehr naheliegend ist, daß dieses Ereignis auf Störfaktoren beruht.

Die Kriterien für die Häufigkeit der V_n -Präsentationen waren:

1. nach vielen Fehlern bei Verdünnungsstufe V_1 wurde keine weitere Verdünnung (V_n) angeboten;
2. bei hohen Verdünnungsstufen (V_n) wurde nach 3 Fehlern auf eine weitere Testung dieser Geruchsstoffkonzentration in der gleichen Sequenz verzichtet, um keine Extinktion hervorzurufen;

3. wurde die Verdünnungsstufe V_n ohne ein offensichtliches "Vergleichs-Riechen" (Vibration der Barthaare, erhöhte Atemfrequenz, Schnüffeln an beiden Türlochern oder in Richtung derselben) von der Ratte beantwortet, erfolgte eine nochmalige Präsentation;
4. bestanden Anzeichen von Verunsicherung bzw. Panik, wie extrem häufiges Vergleichsriechen (Adaptationsgefahr), extrem langes Verweilen in der Startbox trotz Belecken der Pfoten (Verbrennungsgefahr), Urinieren, Defäkation, Hin- und Herspringen oder Versuche, nach oben hin aus dem Labyrinth zu klettern, wurde für den Rest der Sequenz nur noch die Verdünnung V_1 gegeben.

Der Übergang von einer Verdünnungsstufe zur nächsthöheren wurde von den folgenden Beobachtungen abhängig gemacht:

1. Anteil der positiven und negativen Antworten in Drogen- und Nicht-Drogenzustand an der Gesamtanzahl der Versuche bei der gegebenen Verdünnung
2. Anteil der positiven und negativen Antworten mit offensichtlichem "Vergleichs-Riechen" an der Gesamtanzahl der Versuche bei der gegebenen Verdünnung
3. Verhältnis von positiven und negativen Antworten bei den Seitenwechseln in der Sequenz (win-stay lose-shift-Strategie)

Die sogenannte win-stay lose-shift-Strategie einer Ratte bedeutet, daß das Tier überdurchschnittlich häufig in einem neuen Versuchsdurchgang zu derjenigen Seite läuft, bei der es im vergangenen Versuchsdurchgang Erfolg hatte. Bei negativen Erfahrungen wird dagegen im nächsten Versuchsdurchgang überdurchschnittlich häufig die Seite gewechselt (39).

Der Bereich, in dem die Riechschwelle liegt, war dann erreicht, wenn bei mehrfacher Darbietung einer Verdünnungsstufe die Diskriminationsrate nahezu 50% betrug.

In der letzten Versuchsphase wurden nun sowohl in der Nähe der vermuteten Riechschwelle (V_x), als auch bei den überschwelligen Verdünnungsstufen weitere Daten erhoben. Im Bereich der Riechschwelle wurde, wenn noch nicht erfolgt, für die Verdünnung (V_w) über der vermuteten Riechschwelle (V_x), sowie für die beiden nächsthöheren Verdünnungsstufen (V_y , V_z) unter der Riechschwelle, jeweils eine Gesamtanzahl von 20 Daten, sowohl im Drogen- als auch im Nicht-Drogenzustand, erhoben. Für die nicht im Bereich der Riechschwelle liegenden geringeren Verdünnungsstufen wurde, falls noch nicht erfolgt, eine Gesamtanzahl von je 10 Werten, sowohl für den Drogen- als auch für den Nicht-Drogenzustand, ermittelt.

2.6 Versuchsdurchführung

Nach Herstellung der Drogen- bzw. Vehikellösung wurde dem ersten Versuchstier entweder die Δ^1 -THC-Lösung oder die Vehikel-Lösung intraperitoneal injiziert und das Tier, an der Stirnseite des Versuchsraumes, für 30 Minuten in einem Einzel-Käfig (PMMA) untergebracht.

Inzwischen wurde das Labyrinth auf 48°C aufgeheizt und die beiden Ventilatoren sowie die Abzugsvorrichtung eingeschaltet. Die Blechdosen, die als Behälter für die Geruchsstoff-Proben dienten, wurden aus einem Dünnschicht-Tank, der 100%iges Äthanol enthielt und in dem die Dosen zwecks Reinigung über Nacht gelagert

wurden, entnommen. Danach wurden die Dosen mit Einweg-Handtüchern abgetrocknet und auf dem Deckel des Labyrinths unter den Ventilatoren und der Abzugsanlage gänzlich trockengeblasen. Dabei wurden eventuelle Rückstände des Äthanol's entfernt.

Als nächstes wurden die Geruchsproben angesetzt, die Tubes verschlossen und in die Blechdosen gesteckt, wobei durch Gebrauch von Einweg-Handtüchern eine Geruchskontamination durch den Versuchsleiter vermieden wurde. Für jede der einzelnen Verdünnungsstufen existierte eine gesonderte Dose. Anschließend wurden die Blechdosen auf der Arbeitsfläche neben dem Versuchsaufbau bereitgestellt.

Als weiterer Arbeitsvorgang wurde nun das gesamte Labyrinth, einschließlich des Deckels, mit einer 10%igen Äthanol-Lösung gereinigt, um Rückstände der Geruchsstoff-Proben und der Fußspuren der Ratten zu eliminieren (38).

Dabei wurden den Innen- und Außentüren sowie den Zielboxen besondere Beachtung geschenkt. Auch während dieses Arbeitsvorganges blieben die Ventilatoren sowie die Absauganlage eingeschaltet.

Die Dosen, die die Geruchsstoff-Proben enthielten, wurden nun kurz auf den Kopf gestellt, um eine gleichmäßige Benetzung der Tube-Innenflächen zu erzielen. Danach wurde mit einer Pinzette der Tube-Deckel entfernt. Gemäß der Sequenz von Fellows (39) wurden die Blechdosen hinter die Schwingtüren an die dafür vorgesehenen Magneten geheftet. Nachdem der Aluminium-Pflock auf dem Boden der Zielbox, in der sich die Testprobe (Isobutylcapronat-Lösung) befand, platziert worden war, wurden die Ventilatoren und die Absaugvorrichtung ausgeschaltet und der linke Teil des Plexiglas-Deckels über die Zielboxen gelegt.

Nach einer Wartezeit von 2 Minuten (Stoppuhr), die eine ausreichende Verteilung der Geruchsstoffmole-

küle in der Blechdose ermöglichen sollte, wurde das Versuchstier mit von der Zielbox abgewandtem Kopf in die Startbox gesetzt und das Labyrinth mit der rechten Hälfte des Plexiglas-Deckels abgedichtet.

Bei einem Wechsel der Geruchsstoff-Proben wurden die Tubes sofort verschlossen. Vor erneutem Gebrauch wurden wiederum die Innenwände der Tubes benetzt.

Die Wartezeit von 2 Minuten wurde auch dann eingehalten, wenn kein Seitenwechsel erfolgte bzw. keine neue Verdünnungsstufe angeboten wurde, damit den Tieren nicht zusätzliche, nicht in den Versuch eingeplante Informationen vermittelt wurden.

Zwischen den einzelnen Durchgängen wurde jedes Mal die Außenseite der Schwingtüren und der Boden von Wahl- und Startbox, bei Seitenwechsel oder Wechsel der Verdünnungsstufe zusätzlich auch die gesamten Zielboxen mit 10%iger Äthanol-Lösung sorgfältig gereinigt, wobei Ventilatoren und Absaugvorrichtung, neben der Eliminierung von Rückständen der Äthanol-Lösung, für einen Luftaustausch sorgten.

Ein Versuchsdurchgang galt als fehlerhaft, wenn die blockierte Schwingtür angestoßen wurde, wobei ein für die Ratte wahrscheinlich aversiver Ton erklang. Während des ganzen Versuchsdurchganges wurde das Verhalten der Ratte, von ihr selbst unbemerkt, aus dem Hintergrund vom Versuchsleiter beobachtet.

Nach dem 12. Durchgang wurde die Ratte wieder in ihren Heimat-Käfig gesetzt, der sich auf der gegenüberliegenden Seite des Versuchsraumes befand.

Die Reihenfolge, in der die einzelnen Versuchstiere getestet wurden, blieb während des gesamten Versuches unverändert.

2.7 Datenerhebung und Auswertung

Erhobene Daten:

Datum und Uhrzeit, Δ^1 -THC-Dosis (mg/kg), Versuchsdauer/Sequenz (Min.), Fehleranzahl bei V_1 , Fehleranzahl bei V_n , Vergleichsriechen in den einzelnen Durchgängen, mögliche Störeinflüsse (Geruchsbelästigung, Lärm), Verhaltensauffälligkeiten (Reduktion der motorischen Aktivität, Vokalisierung, Defäkation, Urinieren, extremes Vergleichsriechen, Unruhe, Panik,) Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit.

Die Auswertung umfaßt sämtliche erhobenen Daten, außer:

1. Daten von Versuchsdurchgängen bzw. Sequenzen, die während einer Geruchs- oder Lärmbelästigung, hervorgerufen durch den Institutsbetrieb, erhoben wurden.
2. Daten von Verdünnungsstufen größer als V_1 , bei denen innerhalb der Sequenz überdurchschnittlich viele Fehler für die Verdünnungsstufe V_1 auftraten, (vergl. S. 49).

Rohdatenliste

	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	V ₇	V ₈	V ₉	V ₁₀	V ₁₁	V ₁₂	V ₁₃	V ₁₄	V ₁₅	V ₁₆
VT (9)	N 442 ¹	34	10	19	45	15	15									
	D 107 ²	17	3	11	33	7	7									
VT (10)	N 420	10	19	18	34	26	15									
	D 120	5	9	5	16	17	7									
VT (11)	N 355	10	10	10	10	27	53	19	15							
	D 51	3	4	5	2	10	34	8	5							
VT (12)	N 294	10	10	10	20	27	15	15	7	2						
	D 91	1	3	5	4	11	7	5	3	1						
VT (13)	N 527	14	10	10	10	10	10	10	10	15	30	25	24	10	8	16
	D 74	4	3	2	2	5	3	4	4	1	15	10	8	1	1	5
VT (14)	N 406	10	13	10	10	10	15	55	15	15						
	D 95	5	6	0	5	4	2	29	5	6						
VT (15)	N 337	10	10	12	10	10	15	36	19	15						
	D 64	5	5	3	5	5	10	15	11	7						
VT (16)	N 326	10	28	27	13	15										
	D 99	4	11	14	7	5										
VT (17)	N 418	23	18	33	22											
	D 76	8	6	21	17											
VT (18)	N 364	30	27	15	10											
	D 87	10	6	11	5											
VT (19)	N 399	17	10	15	51	15	15									
	D 92	4	2	4	27	8	7									
VT (20)	N 351	10	10	15	19	15	15									
	D 110	2	2	6	8	8	7									

¹Gesamtversuchszahl

²Fehleranzahl

3. Versuchsergebnisse

3.1 Regressionsanalyse der Daten für die Verdünnungsstufen (V_n) im Drogen- und Nicht-Drogenzustand

Betrachtet man eine einzelne Ratte in einem der beiden Zustände (Drogen- (D) oder Nicht-Drogenzustand (N)), so hängt die Erfolgswahrscheinlichkeit p von der Verdünnungsstufe x ab:

$$p = p(x)$$

Eine genaue Definition der Variablen x ist dabei:

$$x = \lg(c/c_0),$$

wobei c die Konzentration der verwendeten Verdünnungsstufe und c_0 die Konzentration der reinen Substanz ist. Bei Verdünnungsstufe j gilt somit:

$$x_j = \lg(c_j/c_0) = \lg 10^{-j} = -j, \quad j = 1, 2, 3, \dots$$

Einer der einfachsten und oft verwendeten Regressionsansätze für solche Erfolgswahrscheinlichkeiten ist:

$$p(x) = \exp \{ \alpha + \beta x \} / [1 + \exp \{ \alpha + \beta x \}],$$

wobei α und β durch die vorliegenden Daten geschätzt werden.

Dieser Regressionsansatz entspricht einer Regressionsgeraden für die sog. logistische Transformation von $p(x)$,

$$\ln \frac{p(x)}{1-p(x)} = \alpha + \beta x, \quad (\text{vergl. (25) und (54)}).$$

Im vorliegenden Experiment ist dieser Ansatz jedoch so nicht brauchbar, denn:

Erstens ist davon auszugehen, daß die Erfolgswahr-

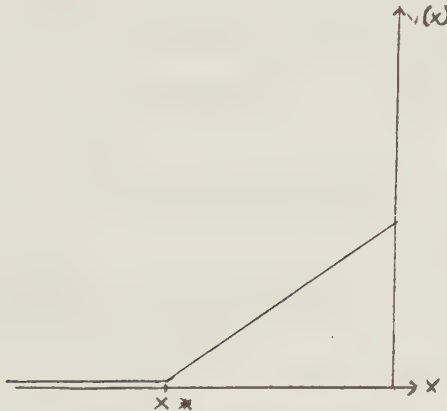
scheinlichkeit nicht unter 0,5 liegen kann ($p = 0,5$ entspricht dem völlig zufälligen Verhalten der Ratte) also die Funktion $p(x)$ ihre Werte zwischen 0,5 und 1,0 hat (während im linear-logistischen Ansatz sich die Werte von $p(x)$ zwischen 0 und 1 bewegen).

Zweitens soll von der Existenz einer Riechschwelle ausgegangen werden, d.h. für $x < x_*$ (x_* = Riechschwelle) ist stets $p(x) = 0,5$. Ein solches Verhalten von $p(x)$ wird ebenfalls im linear-logistischen Ansatz nicht wiedergegeben, vielmehr nähert sich dort $p(x)$ asymptotisch der Abszissenachse für $x \rightarrow -\infty$. Daher muß der linear-logistische Ansatz folgendermaßen modifiziert werden:

$$\ln \frac{p(x)}{1-p(x)} = \begin{cases} \beta(x-x_*), & \text{falls } x \geq x_* \\ 0, & \text{falls } x < x_* \end{cases}$$

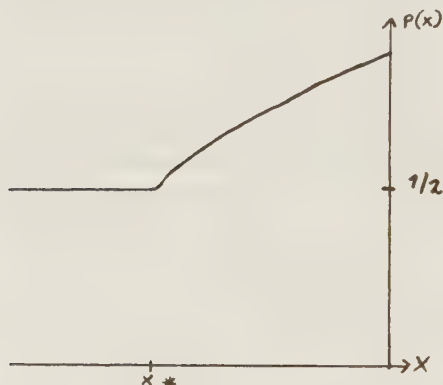
wobei β und x_* aufgrund der erhaltenen Daten zu schätzen sind.

Diese Funktion $y(x) = \ln \frac{p(x)}{1-p(x)}$ besitzt dann die Form:



Für die Funktion $p(x)$ bedeutet dies:

$$p(x) = \begin{cases} \exp\{\beta(x-x_*)\} / [1 + \exp\{\beta(x-x_*)\}], & \text{falls } x \geq x_* \\ \frac{1}{2} & , \text{falls } x < x_* \end{cases}$$



Zur Schätzung von β und x_* wird eine gewichtete Methode der kleinsten Quadrate benutzt, die eine Kombination der gewichteten Kleinsten-Quadrat-Methode für linear-logistische Regression (25) und der Kleinsten-Quadrat-Methode für stückweise lineare Regression (61) dargestellt.

Sind jeweils $n_1, \dots, n_k$ Messungen für die Verdünnungen $x_1, \dots, x_k$ durchgeführt worden und Erfolgsanzahlen $R_1, \dots, R_k$ beobachtet worden, so werden zunächst die "empirischen Logits" gebildet:

$$Y_j = \ln \{R_j / (n_j - R_j)\}, \quad j = 1, \dots, k,$$

und die gewichteten Abweichungsquadrate betrachtet:

$$WSSE = \sum_{j=1}^k W_j (Y_j - Y(x_j))^2,$$

wobei die empirischen Gewichte gegeben sind durch

$$W_j = R_j(n_j - R_j) / n_j \quad (\text{vergl. (25)}).$$

Da $y(x) = \ln \frac{p(x)}{1-p(x)} = \beta(x-x_*)_+$,

(wobei $z_+ = z$, falls $z \geq 0$ und $z_+ = 0$, falls $z < 0$), hängt WSSE noch von den unbekannten Parametern β und x_* ab. Diese werden nun so bestimmt, daß WSSE minimal wird. Diese so erhaltenen "Schätzungen" werden mit $\hat{\beta}$ und $\hat{x}_*$ bezeichnet, wobei die letztere Zahl die geschätzte Riechschwelle der Ratte in dem betrachteten Zustand (N oder D) ist.

Mit Hilfe eines Computers lassen sich diese Werte ohne größeren Aufwand bestimmen, wobei die in der Arbeit von Hudson angegebenen mathematischen Hilfsmittel verwendet werden können (61).

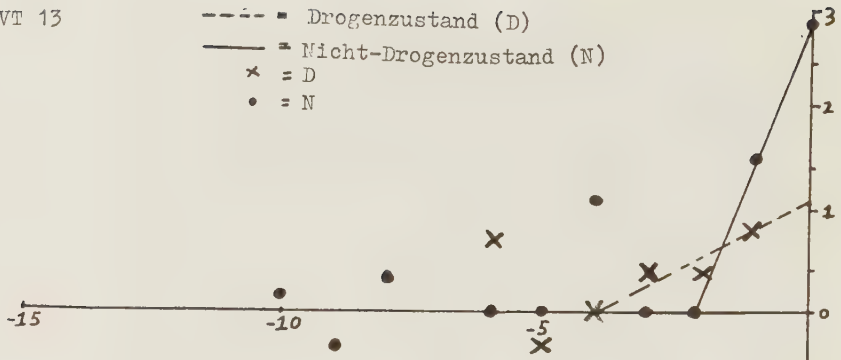
Ermittelte Riechschwellen

		VT(9)	VT(10)	VT(11)	VT(13)	VT(16)	VT(17)
N	$\hat{x}_*$	-2	-3,4/(-7)	-17,6	-2	-3,9	-5,2
	$\hat{\beta}$	1,14	0,74/(0,3)	0,1	1,45	0,51	0,29
	WSSE	11,12	11,15/(11,70)	21,8	5,84	9,04	2,91
D	$\hat{x}_*$	-5,8/(-2)	-14,7	-2	-4	-4	-7,4
	$\hat{\beta}$	0,19/(0,92)	0,06	1,19	0,28	0,39	0,13
	WSSE	5,96/(5,92)	5,88	8,9	1,94	6,54	2,33

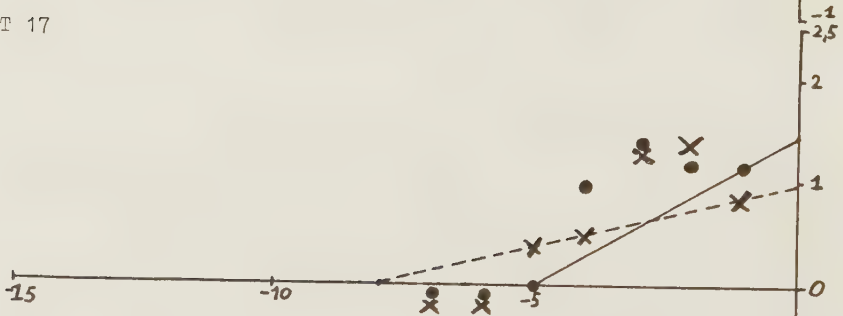
Für VT (10) im Nicht-Drogenzustand und VT (9) im Drogenzustand konnten zwei mathematisch fast gleich gute Lösungen ermittelt werden.

In der folgenden graphischen Darstellung wurde jeweils die beste Lösung aufgeführt.

VT 13

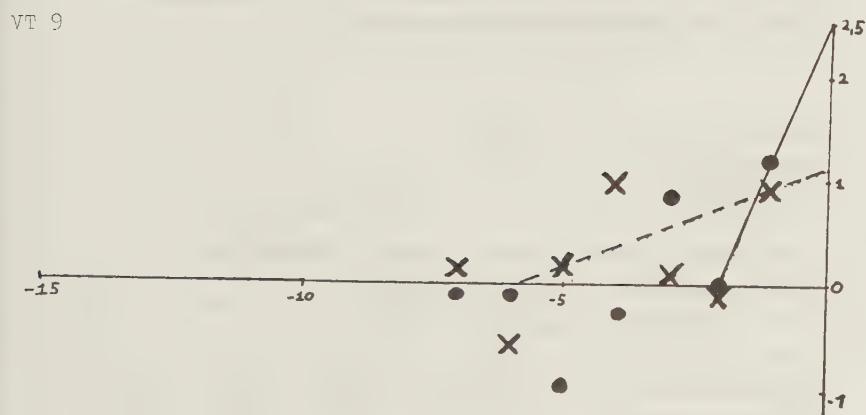
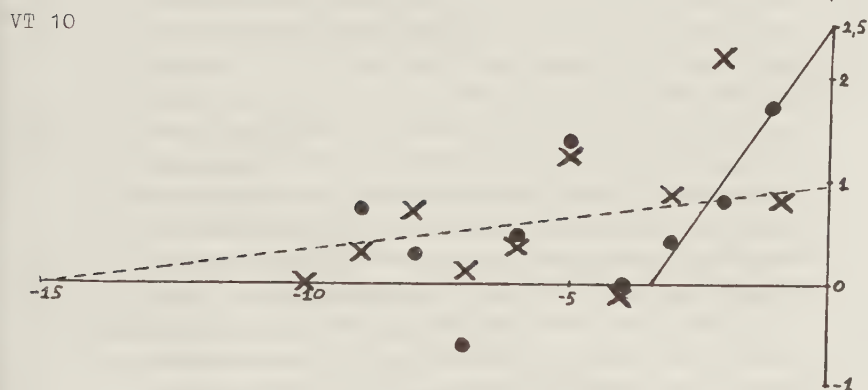
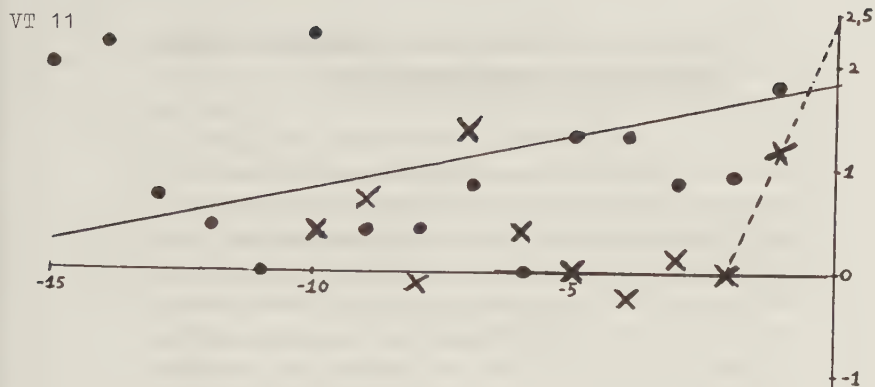


VT 17



VT 16





3.2 Vergleich zwischen Drogen- und Nicht-Drogen- zustand bei Verdünnungsstufe V_1

Für eine einzelne Ratte und für die Verdünnungsstufe V_1 bezeichnet p_N die "Erfolgswahrscheinlichkeit" dieser Ratte im Nicht-Drogenzustand und entsprechend p_D die "Erfolgswahrscheinlichkeit" im Drogenzustand. Es wurde schon erläutert, daß - etwa aufgrund der Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit usw. im Drogenzustand - zu vermuten ist, daß $p_N > p_D$ gilt. Das läßt sich anhand der Meßergebnisse durch einen Zwei-Stichproben-Binomialtest (Test von Fisher, s. (138) und (119)) überprüfen:

Es liegen n_1 Antworten für den Nicht-Drogenzustand (Stichprobe 1) und n_2 Antworten für den Drogenzustand (Stichprobe 2) vor; alle Antworten sind im stochastischen Sinne unabhängig (d.h. ein Versuchsergebnis wird nicht beeinflusst durch die Ergebnisse der vorhergehenden Versuche, vergl. z.B. Elimination der Fußspuren, S. 52); die einzelnen Antworten der Stichprobe 1 sind binomial-verteilt mit Erfolgswahrscheinlichkeit p_N , die der Stichprobe 2 sind binomial-verteilt mit Erfolgswahrscheinlichkeit p_D .

Das Testproblem lautet:

Nullhypothese $H_0: p_N \leq p_D$

gegen die

Alternative $H_1: p_N > p_D$.

Der Binomialtest zum Fehlerniveau α lautet:

Man entscheidet sich für H_1 , wenn

$$u > c_\alpha(v)$$

und man entscheidet sich für H_0 , wenn

$$u \leq c_\alpha(v),$$

wobei u die Anzahl der Erfolge in der Stichprobe 1, v die Gesamtanzahl der Erfolge in beiden Stichproben und $c_{\alpha}(v)$ ein kritischer Wert ist, der das sog. α -Fraktil der hypergeometrischen Verteilung mit den Parametern $n=n_1+n_2$, n_1 und v ist (138).

Im vorliegenden Experiment sind die Stichprobengrößen n_1 und n_2 groß, sie betragen mehrere hundert, und für diese sind die entsprechenden hypergeometrischen Verteilungen nicht mehr vertafelt. In einem solchen Fall benutzt man üblicherweise die Normalapproximation für $c_{\alpha}(v)$, d.h.

$$c_{\alpha}(v) = \frac{n_1}{n} \cdot v + \sqrt{v \cdot \frac{n_1}{n} \cdot \frac{n_2}{n} \cdot \frac{n-v}{n-1}} \cdot k_{\alpha} - \frac{1}{2} ,$$

wobei k_{α} das α -Fraktil der Standard-Normalverteilung ist (138).

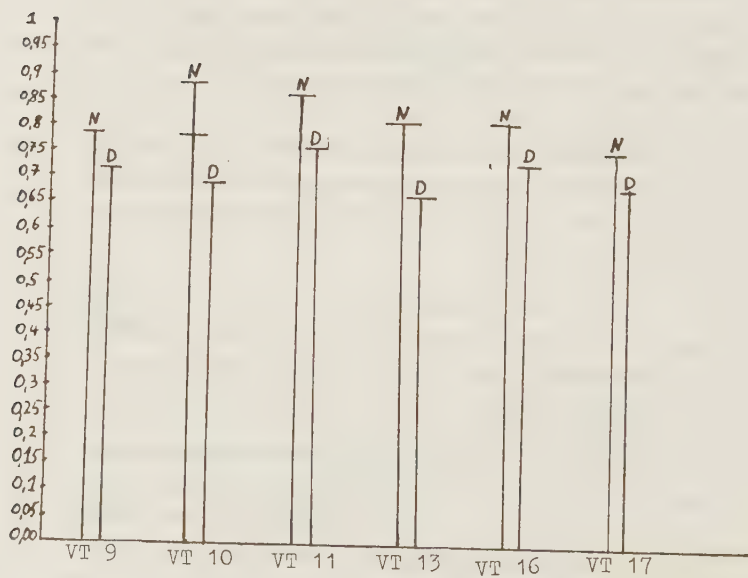
Für $\alpha = 0,05$ (5%-Niveau) ist $k_{0,05} = 1,645$.

Zu diesem Fehlerniveau von 5% ergeben die vorliegenden Daten für fünf der sechs Versuchstiere, daß p_N signifikant größer als p_D ist (d.h. der Binomialtest liefert eine Entscheidung für H_1 für fünf der sechs Versuchstiere), s. folgende Tabelle.

Natürlich könnte man den Binomialtest auch auf die höheren Verdünnungen V_2 , V_3 usw. anwenden. Darauf soll hier aber verzichtet werden und zwar aus den folgenden Gründen:

1. Die Stichprobengrößen für die höheren Verdünnungen sind zumeist recht klein (10-20), so daß der Binomialtest selten signifikante Unterschiede feststellen wird.
2. Man würde eine Vielzahl von Einzeltestergebnissen erhalten, die zusammengenommen schwer interpretierbar sind. Stattdessen wurde daher für jede Ratte und jeden Zustand (N u.D) der Verlauf der Erfolgswahrscheinlichkeit, bei Variation der Verdünnung, betrachtet (Regression).

v_1	n_1 (N)	n_2 (D)	v	u	$c_{0,05}(v)$	s./n.s.
VT 9	442	420	635	335	335,742	n.s.
VT 10	355	294	507	304	285,458	s.
VT 11	527	406	764	453	440,640	s.
VT 13	337	326	500	273	262,773	s.
VT 16	418	364	619	342	339,698	s.
VT 17	399	351	548	307	301,015	s.



3.3 Diskussion der Versuchsergebnisse

Nachdem Patterson 1974 über veränderte Geruchsempfindungen nach dem Genuß von Marihuana berichtet hatte (112) und auch in der Populär-Literatur (127a) ein Einfluß von Haschisch auf das Geruchsempfinden beschrieben wurde, sollte der vorliegende Versuch dazu beitragen, neben einem Einfluß auf das Lernverhalten einen möglichen Effekt von Δ^1 -THC auf das olfaktorische System der Albino-Ratte aufzuzeigen. Ausgehend von dem Versuchsergebnis von Lapa et al., die 1968 eine stark verminderte Reizleitung des N. Trigeminus der Katze nach Δ^1 -THC-Gabe feststellten (76) und dem z.T. cholinergen Wirkungsmechanismus von Δ^1 -THC (96), (52), (50), der eine Veränderung der Schleimsekretionsrate und der Nasenschleimhauthöhe im Sinne einer Obstruktion der Nasenhöhle zur Folge haben könnte, wurde vermutet, daß Δ^1 -THC die Riechsensibilität vermindert, zumal nach Δ^1 -THC-Gabe auch noch eine Reduktion der Atemfrequenz erfolgt (111).

Der Bulbus olfactorius besitzt eine enge Beziehung zum Limbischen System, und umgekehrt (10), (80), und Δ^1 -THC reichert sich u.a. in diesen Gehirnteilen an (13). Daraus könnte eine Änderung des olfaktorischen Reiz-Signals bzw. der Mitralzellaktivität resultieren.

Die vorliegenden Daten lassen schon vom Aspekt her eine große Fluktuation erkennen. Die ermittelten Schwellenwerte reichen von der Verdünnungsstufe 2 bis zur Verdünnungsstufe 17,6 im Nicht-Drogenzustand und von der Verdünnungsstufe 2 bis zur Verdünnungsstufe 14,7 im Drogenzustand. Die Annahme, daß die Versuchstiere nicht in der Lage waren, eine höhere Verdünnung als die Verdünnungsstufe 2 zu riechen,

ist abwegig, da schon der Mensch mit seiner, im Vergleich zur Ratte geringen, Riechsensibilität fähig ist, diese Verdünnungsstufe wahrzunehmen. Es ist daher eher wahrscheinlich, daß durch die Konzentrationsverminderung des Geruchsstoffes Isobutylcapronat Änderungen in der Geruchsqualität erfolgten und die Ratten, trotz einer mehrfachen Präsentation der Verdünnungsstufe V_1 , der höchsten Konzentration im Stimuluskontinuum, die verschiedenen Geruchsqualitäten nur unzureichend generalisieren konnten, d.h., daß die verschiedenen Verdünnungsstufen (V_n) und mit ihnen einhergehend die unterschiedlichen Geruchsqualitäten, nicht als negativ konditionierter Stimulus, wie z.B. die Verdünnungsstufe V_1 , betrachtet wurden.

Diese Interpretation der vorliegenden Daten läuft zu den Erkenntnissen sowohl von Slotnick (125) als auch von Jennings und Keefer (70) konträr, die herausfanden, daß Ratten durchaus in der Lage sind, nach einem Diskriminations-Training mit 2 Geruchsstoffen auch weitere Diskriminationsaufgaben mit anderen Geruchsstoffen zu lösen (Learning-Set). Allerdings mußten Jennings und Keefer insgesamt 3 von 6 Versuchstieren aus dem Versuch nehmen, da diese Tiere nicht fähig waren, die erforderliche Diskriminationsleistung zu erbringen. Dies deutet darauf hin, daß Ratten zwar grundsätzlich eine solche Aufgabe lösen und somit vergleichbare Leistungen wie Primaten bei visuellen Aufgaben erbringen können, daß aber diese Aufgabe eine hohe Anforderung an die Ratten stellt, der nicht alle Tiere gewachsen sind.

In dem vorliegenden Versuch wurde zudem noch die gewohnte Orientierung der Ratte an ihren eigenen Fußspuren im Labyrinth und somit eine mögliche Abhängigkeit der Daten verhindert, was sich für die Tiere erschwerend ausgewirkt haben könnte (38). Dies

wäre u.U. auch eine Teilerklärung dafür, daß die Hälfte der anfänglichen 12 Versuchstiere die erforderliche Diskriminationsleistung (83%-Kriterium, vergl. S. 48) nicht erbrachte.

Da aber VT 11, wenn auch nach anfänglichen Schwierigkeiten, letztlich bis zur Verdünnungsstufe V_{16} ($0,1 \times 10^{-13}$ %iges Isobutylcapronat) generalisieren konnte und dabei eine Diskriminationsleistung von 69% positiver Reaktionen, gemessen an der Gesamtanzahl der Versuche bei dieser Verdünnungsstufe, erbrachte, ist zu vermuten, daß bei einer längeren Versuchsdauer sowohl VT 11, als auch noch weitere Versuchstiere das Problem der Generalisierung gemeistert hätten. Dadurch wäre es u.U. doch noch gelungen, eine Riechschwellenkonzentration zu ermitteln.

Eine Verlängerung der Versuchsdauer von mittlerweile über 5 Monaten war jedoch aufgrund der mit fortschreitendem Alter sich verschlechternden Riechsensibilität der Albino-Ratte nicht wünschenswert (128, 104).

Bei der Betrachtung der ermittelten Schwellenwerte ist auffällig, daß 4 bzw. 5 Versuchstiere (VT 9, 10, 13, 16 und 17) unter Drogenbedingung eher in der Lage waren, die einzelnen Geruchsstoffverdünnungsstufen zu generalisieren, als im Nicht-Drogenzustand. Nur für ein Versuchstier (VT 11) wurde im Nicht-Drogenzustand eine niedrigere Schwellenkonzentration ermittelt, als im Drogenzustand. Auffällig ist weiterhin, daß sich die möglichen Qualitätsunterschiede, sowohl im Nicht-Drogenzustand, als auch im Drogenzustand, für die einzelnen Versuchstiere unterschiedlich darstellen. Dies ist jedoch nicht allzu verwunderlich, da auch Hyman (63) ausführte, daß sich Qualitätsunterschiede, die mit einer Veränderung der Geruchsstoffkonzentration einhergehen

können, nicht für alle Beobachter gleich äußern müßten.

Eine genaue Aussage über die Änderung der Geruchsstoffqualitäten läßt sich jedoch nicht treffen, obwohl ein Einfluß von Δ^1 -THC auf die Qualitätsempfindung der Ratten, aufgrund der unterschiedlich ermittelten Schwellenwerte, denkbar ist.

Gleichfalls kann auch keine Aussage über die Riechsensibilität der einzelnen Versuchstiere, weder im Drogen- noch im Nicht-Drogenzustand erfolgen, da von der Mehrzahl der ermittelten Schwellenwerte anzunehmen ist, daß es sich weder um eine Erkennungs- noch um eine Wahrnehmungsschwellenkonzentration handelt.

Ein Vergleich der Diskriminationsleistungen der Versuchstiere bei der Verdünnungsstufe V_1 , der höchsten Geruchsstoffkonzentration des Test-Stimuluskontinuums und gleichzeitigen Trainingsverdünnung, ergab für 5 von 6 Versuchstieren (VT 10, 11, 13, 16, und 17) einen signifikanten Unterschied zwischen Drogen- und Nicht-Drogenzustand, im Sinne eines negativen Δ^1 -THC-Effekts.

Dies könnte zwar auf eine verminderte Riechsensibilität der Versuchstiere nach Δ^1 -THC-Gabe hindeuten, doch da neben der Riechsensibilität auch Variablen wie Lernvermögen und Konzentrationsfähigkeit einen Einfluß auf die Diskriminationsleistung ausüben, scheint es wahrscheinlicher, eine verminderte Konzentrationsleistung bzw. ein vermindertes Lernvermögen nach Δ^1 -THC-Gabe anzunehmen. Diese Interpretation der Daten geht mit der Erkenntnis von mehreren Autoren konform, die einen hemmenden Effekt von Δ^1 -THC auf das Erlernen und das Behalten des einmal Gelernten feststellten (111), (2), (7).

3.4 Methodendiskussion

Das vorliegende Projekt wurde konzipiert, um herauszufinden, ob Δ^1 -THC neben einem hemmenden Effekt auf das Lernverhalten auch einen verminderten Einfluß auf die Riechsensibilität der Albino-Ratte besitzt. Da die ermittelten Schwellenwerte, außer vielleicht bei VT 11, jedoch wahrscheinlich keine Wahrnehmungs- oder Erkennungsschwellenkonzentrationen darstellen, konnte dieses Ziel nicht erreicht werden. Ein Grund hierfür scheint das mangelnde Generalisierungsvermögen der Ratten unter den speziellen Versuchsbedingungen zu sein, so daß nur ein einziges Versuchstier in der Lage war, bis zur Verdünnungsstufe V_{16} die gestellte Diskriminationsaufgabe erfolgreich zu lösen und in die Nähe des Schwellenbereiches vorzudringen. Angesichts dieser Tatsache wäre es daher u.U. förderlich gewesen, schon unter Trainingsbedingungen verschiedene Verdünnungsstufen anzubieten (z.B. außer V_1 auch V_2 und V_3), um den Tieren diese Aufgabe zu erleichtern.

Ein weiterer negativer Einfluß auf die Lernbedingung der Ratten könnte in dem Schwingtür-Mechanismus begründet liegen. Dieser ermöglichte ein Selbstkorrektur-Vorgehen, da die Ratte durch Anstoßen der blockierten Türe sowohl einen, auf sie aversiv wirkenden, Ton erzeugte, als auch durch Rückfederung der Türe einem sanften "Nasenstüßer" ausgesetzt war. Es kam jedoch vor, daß die Ratte nicht zügig genug durch die unblockierte Schwingtüre lief, sondern nur zaghaft einen Öffnungsversuch unternahm, wodurch sie hier zwar keinen Ton erzeugte, sich aber leider ebenfalls einen "Nasenstüßer" einhandelte. Eine Korrektur dieses mißlichen Umstandes, der ein Fehlalarmverhalten zur Folge hatte, erwies sich als äußerst

schwierig, da sich die Kraft, mit der die Schwingtüren aufgestoßen werden mußten, zwar durch außerhalb des Labyrinths befindliche Gewichte einstellen ließ, sich aber die Befestigungsmuttern in unregelmäßigen Abständen lockerten, ohne daß dies immer rechtzeitig vom Versuchsleiter bemerkt werden konnte.

Bei dem Einsatz von Temperatur als Auslöser für ein Fluchtverhalten der Ratte, einem üblichen Vorgehen z.B. bei der Testung von Analgesie (hot-plate-Test, tail-flick-Test), ist zu bedenken, daß Δ^1 -THC ebenfalls eine analgetische Wirkung besitzt. Die ED_{50} wurde von Kaymakcalam und Deneau für Ratten im "hot-plate"-Test ermittelt und betrug 10,1 mg/kg Δ^1 -THC bei subcutaner Administration (74). In dem vorliegenden Versuch wurde zwar eine geringere Dosis (5,5 mg/kg Δ^1 -THC) verabreicht, doch die Administration erfolgte intraperitoneal. Fried und Husband, die ihre Versuchstiere, ebenfalls Albino-Ratten, auch mittels einer aufgeheizten Bodenplatte zu einer Antwortreaktion motivierten, konnten allerdings bei 0,5 und 4 mg/kg Δ^1 -THC i.p. und einer Temperatur von 33°C keine analgetische Wirkung feststellen (44).

Aus der Erfahrung der Vorversuche, bei denen die Ratten mit einer anfangs nur auf 33°C erwärmten Bodenplatte das Labyrinth nicht zügig genug passierten, wurde in diesem Versuch die Temperatur auf 48°C erhöht. Eine weitere Temperatursteigerung verbot sich, da sonst die Versuchstiere u.U. Verbrennungserscheinungen erlitten hätten. Die Möglichkeit, die Verweildauer der Ratten im Labyrinth dadurch zu verringern, daß die Zielboxen verdunkelt wurden und der Zielboxboden unbeheizt blieb, erwies sich als nicht geeignet. Die Ratten fühlten sich daraufhin in den Zielboxen dermaßen wohl, daß es sich als sehr aufwendig erwies, sie aus denselben wieder herauszubekommen.

Auch der Einsatz von Futter- oder Wasserbelohnung als motivierendes Element verbot sich, da Δ^1 -THC sowohl die Futter- als auch die Wasseraufnahme der Tiere vermindert. Als Alternative zu der beheizten Bodenplatte blieb nur noch die Anwendung von Elektro-Schocks, bei der jedoch ebenfalls eine analgetische Δ^1 -THC-Wirkung hätte berücksichtigt werden müssen.

Insgesamt betrachtet stellt somit die Kombination von erwärmter Bodenplatte und des, gerade bei der Testung von Δ^1 -THC besonders stark aversiv wirkenden, auditorischen Reizes (Tonerzeugung bei Anstoß an die blockierte Tür) eine annehmbare Lösung dar.

Ein Störfaktor, der möglicherweise einen Einfluß auf den Versuch hatte, bestand in einer Geräuschkulisse, hervorgerufen durch den normalen Laborbetrieb, der sich nicht ganz vermeiden ließ.

Um diesem Problem zu begegnen, wurden daher Ventilatoren gewählt, die ein relativ lautes und monotonen Eigengeräusch besaßen. In den Pausen zwischen den einzelnen Versuchsdurchgängen wurde hiermit die Geräuschkulisse erfolgreich übertönt und während des eigentlichen Versuchsdurchganges sorgte die Plexiglas-Abdeckung für eine Abschirmung.

In diesem Zusammenhang ist auch anzuführen, daß Ratten durch auditorische Reize, die sich außerhalb des Labyrinths befinden, z.B. in ihrem Alterungsverhalten nicht beeinflusst werden können (33). Daher dürften sich die auditorischen Störungen von seiten des Laborbetriebes kaum stärker auf den Versuch ausgewirkt haben, zumal bei offensichtlichem Lärm, wie z.B. Geschirrgeklapper u.ä., die betroffenen Versuchsdurchgänge nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden.

Eine wesentliche Schwierigkeit stellte jedoch die Präsentation der Geruchsstoffproben dar. Einerseits gestaltet sich die Herstellung der Geruchsstoff-Proben mit zunehmender Verdünnung immer problematischer, da selbst schon geringste Schwankungen in der Geruchsstoffmenge bei derartig starken Verdünnungen zu einem relativ hohen Meßfehler führen können, zum anderen sind die Geruchsstoffe selbst chemisch nicht 100%ig rein, so daß auch von dieser Seite her eine genaue Kontrolle unmöglich wird. Weiterhin kommt hinzu, daß die Substanz, die als Verdünnungsmittel für die Test-Probe verwendet wird, einen Störgeruch darstellen kann (63).

In dem vorliegenden Versuch wurde zwar Paraffinöl als Verdünnungsmittel eingesetzt, das für die menschliche Nase keinerlei Eigengeruch besitzt, doch ist es durchaus denkbar, daß die Ratte mit ihrer größeren olfaktorischen Sensibilität in der Lage ist, Paraffinöl wahrzunehmen (vergl. S. 39).

Auch der Behälter, in dem sich die Geruchsstoff-Proben befanden, konnte für die Ratte geruchs-interagierend wirken und zudem noch, trotz sorgfältiger Säuberung und Verwendung einer eigenen Dose für jede Verdünnungsstufe, Geruchsstoff-Moleküle an seinen Wänden adsorbieren.

Weiterhin kann bei einem Gemisch von Geruchsstoffen, in diesem Fall Paraffinöl und Isobutylcapronat, die wahrgenommene Geruchsintensität geringer, gleich oder größer als die Summe der Geruchsintensität der Einzelkomponenten sein. Gleichfalls kann die Geruchsintensität der Einzelkomponenten des Gemisches geringer, gleich oder größer sein als die Geruchsintensität der isoliert dargebotenen, einzelnen Geruchsstoffe. Experimentelle Erkenntnisse lassen die Existenz von derartigen komplexen Interaktionen bezüglich der Wahrnehmungsintensität eines Gemisches vermuten (63).

Eine zusätzliche Problematik besteht darin, daß die Zusammensetzung der Geruchsstoff-Probe, durch Verdunstung ihrer flüchtigen Anteile, einem kontinuierlichen Wechsel unterliegt und sich somit die Konzentration der Geruchsstoff-Moleküle im Raum über der Lösung mit der Zeit ändert.

Laut Auskunft des Institutes für Physikalische Chemie der RWTH Aachen (Akad. Oberrat Dr. K.H. Dücker) stellt sich ein Strömungsgleichgewicht zwischen der Geruchsstoff-Probe und dem Raum über derselben erst nach mehreren Stunden ein. Leider konnte in der Literatur keinerlei quantitative Aussage über diesen Vorgang bei einer Isobutylcapronat-Paraffin-Lösung in Erfahrung gebracht werden.

Da die als Behältnis der Geruchsstoff-Proben dienenden Dosen auch nicht gänzlich luftdicht mit den Türrückseiten abschlossen und diese zudem auch noch ein kleines Loch besaßen, damit die Ratten die Geruchsstoff-Proben wahrnehmen konnten, hätte sich auch eine genaue Berechnung als schwierig erwiesen.

Im vorliegenden Versuch wurde eine konstante Zeitspanne von 2 Minuten veranschlagt, um eine Ausbreitung der Geruchsstoff-Moleküle in den Dosen zu ermöglichen. Da die Ratten jedoch die Strecke zwischen der Startbox und den Zielboxtüren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit bewältigten, ist von einer Schwankung in der Konzentration der dargebotenen Geruchsstoff-Proben auszugehen. Im Vergleich dazu dürften die Veränderungen in der Raumtemperatur (20-27°C) und der relativen Luftfeuchtigkeit (25-70%) nur geringfügig ins Gewicht fallen (vergl. S. 27).

Einen weiteren wichtigen Einfluß auf die wahrgenommene Intensität einer Geruchsstoff-Probe stellt das Phänomen der Adaptation dar. In der Zeitspanne zwischen den einzelnen Versuchsdurchgängen war die Ratte den Geruchsreizen in der Umgebung der Versuchsapparatur

ausgesetzt, so daß eine Kreuzadaptationssituation zwischen Umgebungs- und Test-Geruchsreizen nicht auszuschließen ist.

Da jedoch während dieser Zeit sowohl die beiden Ventilatoren als auch die Abzugsanlage eingeschaltet waren, dürfte sich eine derartige Interaktion in Grenzen halten, zumal Versuchsdurchgänge, bei denen eine solche Interaktion, hervorgerufen durch den Laborbetrieb (z.B. Ätherdestillation u.ä.), zu befürchten war, nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden.

Ernster jedoch verhielt es sich mit der Problematik der Adaptation im Labyrinth selbst. Da die Ratte einen freien Zugang zu den beiden Zielbox-Schwingtüren, hinter denen sich die Geruchsstoff-Proben befanden, haben mußte, konnte sowohl eine Adaptation bezüglich der einzelnen Geruchsstimuli, als auch eine Kreuzadaptation zwischen denselben, nicht verhindert werden. Auch die Atmung der Ratte blieb unbeeinflussbar, so daß sich Schwankungen in der empfundenen Geruchsintensität ergaben.

Die Erholungszeit zwischen den einzelnen Versuchsdurchgängen von ca. 4 Minuten (2-minütige Wartezeit für die Ausbreitung der Geruchsstoff-Moleküle und ca. 2 Minuten zum Säubern des Labyrinths bzw. Wechsel der Verdünnungsstufen und/oder der Seite für die Referenz-Probe, gemäß der Sequenz von Fellows) war ausreichend, um die Regeneration der olfaktorischen Sensibilität zu gewährleisten (vergl. S. 30).

Da die vorliegende Versuchsanordnung nicht geeignet ist, aufgrund der ungelösten Adaptations- bzw. Kreuzadaptations-Problematik eine exakte Riechschwellen-Konzentration zu ermitteln, sei hier auf die Möglichkeit hingewiesen, ein Olfaktometer zu verwenden

(49), das eine genaue Messung einer Riechschwellen-Konzentration erlaubt. Allerdings ist dieses Vorhaben mit einem erheblich höheren Aufwand verbunden. Leider lag es bei dem vorliegenden Versuch nicht im Rahmen der technischen und finanziellen Möglichkeiten, ein Olfaktometer für die Ermittlung der Riechschwellen einzusetzen. Demnach wäre es wünschenswert, den möglichen Einfluß von Δ^1 -THC auf die Riechsensibilität der Albino-Ratte mit Hilfe eines derartig exakten Meßinstrumentes zu überprüfen. Sowohl der Einfluß einer akuten Δ^1 -THC-Gabe sowie einer höheren Dosierung von Δ^1 -THC bedarf, wie auch der mögliche Einfluß auf die Geruchsstoff-Qualitätsempfindung und die affektiven Komponenten eines Geruchsstoffes, einer weiteren Forschung.

4. Zusammenfassung

In dem vorliegenden Versuch wurde 6 experimentell naiven männlichen Albino-Ratten eine Dosis von 5,5 mg/kg Δ^1 -THC i.p. verabreicht, nachdem die Tiere in einem Diskriminations-Training zwischen 2 Geruchsstoffen (Isobutylcapronat und Paraffinöl) eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 83% erreicht hatten.

Ein möglicher Effekt von Δ^1 -THC auf die Riechsensibilität der Ratten, hervorgerufen durch den z.T. cholinergen Wirkmechanismus von Δ^1 -THC bzw. durch eine Blockade des N. trigeminus konnte nicht aufgezeigt werden, da in dem Experiment eine Riechschwellenkonzentration aufgrund von Störfaktoren nicht ermittelt werden konnte. Die Ursache für dieses Mißlingen scheint in dem mangelnden Generalisierungsvermögen der Ratten unter den speziellen Versuchsbedingungen begründet zu sein, da einhergehend mit einer Änderung der Geruchsstoffkonzentration u.U. auch eine Änderung der Geruchsstoffqualität erfolgt. Es konnte empirisch gesichert werden, daß Δ^1 -THC einen signifikant vermindernenden Einfluß auf den Prozent-Anteil positiver Reaktionen bei der höchsten Reizstärke (Verdünnungsstufe V_1) besitzt. Es ist daher anzunehmen, daß Δ^1 -THC die Aufmerksamkeit und die Lernleistung der Ratten negativ beeinflusst, obwohl auch eine Beeinträchtigung der olfaktorischen Sensibilität bei hoher Konzentration des Geruchsstoffes nicht auszuschließen ist.

Literaturangaben

- (1) Abel, E.L. und Schiff, B.B. (1969), Psych Sci 16,
S. 38
- (2) Abel, E.L. (1975), Int Rev Neurobiol 18, S. 329-56
- (3) Adams, M.D. et al. (1976), Br J Pharmacol 56,
S. 43-48
- (4) Adrian, E.D. (1953), Acta Physiol Scand 29,
S. 4-14
- (5) Alves, C.N. und Carlini, E.A. (1973), Life Sci 13,
S. 75-85
- (6) Andres, K.H. (1965), Z für Zellforsch 65, S. 530-561
- (7) Balster, R.L. und Ford, R.D. (1978) in: Ho, B.T.,
Drug Discrimination and State Dependent
Learning, Academic, N.Y., S. 131-147
- (8) Barry, H. und Kubena, R.K. (1969), Amer Psychol
Ass Ann Proc 4 (2), S. 865-866
- (9) Barry, H. (1974), Fed Proc 33, S. 1814-1824
- (10) Benninghoff/Goerttler (1977), Lehrbuch d. Anatomie
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-
Baltimore, S. 436-444
- (11) Berglund, B. et al. (1978), Sensory Processes 2,
S. 191-197
- (12) Bhattacharyga, A.K. et al. (1980), Neuropharmacology
19(1), S. 87-95
- (13) Binder, M. (1981), Med Monatsschr Pharm 4(1) S. 117-126

- (14) **Biswas, B.** (1973), United Nations Document,
ST/SOA/SER., S. 145, 12. Oktober
- (15) **Borgen, L.A. und Davis, W.M.** (1973), J Pharm
Sci 62(3), S. 479-480
- (16) **Braun, J.J. und Marcus, J.** (1969), Psych Behav (4),
S. 245-248
- (17) **Cain, W.S.** (1974), Ann N.Y. Acad Sci 237, S. 28-34
- (18) **Carlini, E.A. et al.** (1970), Pharmacology 4,
S. 359-368
- (19) **Carlini, E.A. et al.** (1971), Acta Pharm Suec 8(6),
S. 687
- (20) **Carr, W.J. et al.** (1981), Behav Neural Biol 31,
S. 67-72
- (21) **Cartarelli et al.** (1977), Physiol Behav 19(3),
S. 381-387
- (22) **Cohn, R.A. et al.** (1972), Proc Soc Exp Biol Med 140,
S. 1136-1139
- (23) **Consroe, P.F. et al.** (1975), Pharmacol Biochem
Behav 3, S. 173-177
- (24) **Courtney, R.J. et al.** (1968), Psych Sci 19,
S. 169-170
- (25) **Cox, D.R.** (1970), Analysis of Binary Data, Methuen,
London, S. 18-19
- (26) **Crawford, W. und Merritt, J.C.** (1979), Int J Clin
Pharmacol Ther Toxicol 17(5), S. 191-196

- (27) Cutler, M.G. und Mackintosh, J.H. (1975), Psychopharmacology 44, S. 287-289
- (28) Darley, C.F. et al. (1973), Memory and Cognition 1, S. 196-200
- (29) Darley, C.F. et al. (1973), Psychopharmacology 29, S. 231-238
- (30) Davis, W.M. et al. (1972), Res Commun Chem Pathol Pharmacol 3(1), S. 29-35
- (31) Davis, W.M. und Borgen, L.A. (1975), Arch int Pharmacodyn Ther 213, S. 97-112
- (32) Dibenedetto, M. et al. (1977), Brit J Psychiatry 131, S. 361-363
- (33) Douglas, R.J. (1966), J Comp Physiol 62(2), S. 171-183
- (34) Drew, W.M.G. et al. (1972), Psychopharmacology 23, S. 289-299
- (35) Drewnowski, A. und Gray, J.A. (1975), Psychopharmacology 43, S. 233-237
- (36) Elsberg, C.A. et al. (1935), Bull neurol Inst NY 4, S. 31-34
- (37) Engen, T. (1971), Handbook of Sens Physiol 4, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, S. 216-244
- (38) Extance, K. und Goudie, A.J. (1981), Psychopharmacology 73, S. 363-371
- (39) Fellows, B.J. (1967), Psychol Bull 67, S. 87-92

- (40) **Fernandes, M. und Coper, H.** (1971), *Acta Pharm Suec* 8(6), S. 692-693
- (41) **Ferraro, D.P.** (1976) in: Braude, M.C. (Ed.), *The Pharmacology of Marihuana*, Raven-Press, N.Y., S. 475-486
- (42) **Ferri, S. et al.** (1981), *Psychopharmacology* 75, S. 144-147
- (43) **Ford, D.R. et al.** (1976), *Fed Proc* 35(3), S. 644
- (44) **Fried, P.A. und Husband, C.A.** (1973), *Life Sci* 12 (1), S. 289-295
- (45) **Galef, B.J. et al.** (1980), *J Comp Physiol* 94(4), S. 588-595
- (46) **Gascon, A.L. und Pérès, M.T.** (1973), *Can J Physiol Pharmacol* 51, S. 12-21
- (47) **Gawienowski, A.M. und Stacewicz-Sapuntzakis, M.** (1978), *Behav Biol* 23(2), S. 267-270
- (48) **Gill, E.W.** (1976), *Ann N.Y. Acad Sci* 281, S. 151-161
- (49) **Goff, W.R.** (1961), *Amer J Psychol* 74, S. 384-393
- (50) **Gosh, P. und Bhattacharyya, S.K.** (1980), *Indian J Med Res* 71, S. 949-954
- (51) **Gough, A.L. und Olley, J.E.** (1977), *Psychopharmacology* 54, S. 87-99
- (52) **Gough, A.L. und Gough, N.E.** (1978), *Int J Biomed Comput* 912, S. 81-100
- (53) **Grunfeld, Y. und Ederly, H.** (1969), *Psychopharmacology* 14, S. 200-210

- (54) Habermann,, S.J. (1978), Analysis of Qualitative Data, 1, Academic N.Y., Ch. 5
- (55) Harris, L.J. et al. (1931), Proc R Soc Lond Biol 113, S. 161-190
- (56) Harrison, P.C. et al. (1980), Bull Psych Soc, Psych Soc 15(4), S. 207-210
- (57) Heim, M.E. (1982), Fortschr Med 9, S. 343-346
- (58) Ho, B.T. et al. (1971), J Pharm Pharmacol 23, S. 309-338
- (59) Ho, B.T. et al. (1973), J Pharm Pharmacol 25, S. 488-490
- (60) Honzik, C.H. (1936), Comp Psych Mon 13(61), S. 11-45
- (61) Hudson, D.J. (1966), J Amer Statist Ass 61, S. 1097-1129
- (62) Hug, C.C. (1972), in: Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence, CRC Press, Cleveland, Ohio, S. 309-313
- (63) Hyman, A.M. (1977), Sensory Processes 1(4), S. 273-291
- (64) Järbe, T.U.C. und Henriksson, B.G. (1973), Psychopharmacology 30, S. 315-322
- (65) Järbe, T.U.C. und Henriksson, B.G. (1973), J comp Psychol 1(4), S. 351-353
- (66) Järbe, T.U.C. et al. (1976), Psychopharmacology 48(2), S. 181-187

- (67) **Järbe, T.U.C.** (1978), Arch int Pharmacodyn Ther
231, S. 49-56
- (68) **Jaffe, J.** (1971), in: Mc Millan, D.E. et al., (1971),
Ann N.Y. Acad Sci 191, S. 83-99
- (69) **Janzen, H. et al.** (1978), Z. Rechtsmed 80, S. 305-309
- (70) **Jennings, W.J. und Keefer, L.H.** (1969), Psychol Rep
24, S. 3-15
- (71) **Johanson, J.B.** (1980), Behav Neural Biol 29, S. 132-136
- (72) **Johansson, J.O. et al.** (1975), T-J-T J Life Sci
5(1-2), S. 17-28
- (73) **Kahle, W.** (1976), DTV-Atlas d. Anatomie, Band 3,
DTV, München, S. 196
- (74) **Kaymakcalan, S. und Deneau, G.A.** (1971), Pharmaco-
logist 13(2), S. 247
- (75) **Klausner, H.A. und Dingell, J.V.** (1971), Life Sci
10(1), S. 49-59
- (76) **Lapa, A. et al.** (1968), J Pharm Pharmacol 20,
S. 373-376
- (77) **Lavin, M.J. et al.** (1980), Behav Neural Biol 28,
S. 15-33
- (78) **Layman, J.M. und Milton, A.S.** (1971), Proc Brit
Pharmacol Soc 41, S. 378-380
- (79) **Leibetseder, J.** (1980), Fortschr Tierphysiol Tier-
ernah 2, S. 11-20
- (80) **Leonard, B.E. und Tinte, M.** (1981), Int Rev Neuro-
biol 22, S. 251-86

- (81) Li, D.M.F. (1981), Clin Exp Pharmacol Physiol
8, S. 101-108
- (82) Long, C.J. und Tapp, J.T. (1967), Psych Sci 7,
S. 17-18
- (83) Ludvigson, H.W. und Sytsma, D. (1967), Psych
Bull 1(29), S. 283-284
- (84) Magour, S. et al. (1977), Psychopharmacology 51,
S. 141-145
- (85) Magour, S. et al. (1978), Life Sci 15, S. 575-584
- (86) Mannebeck, H. (1977), Gesundh Ing 98(11),
S. 21/313 - S. 25/317
- (87) Manning, F.J. et al. (1971), Science 174, S. 424-426
- (88) Masur J. et al. (1971), Psychopharmacology 19,
S. 388-397
- (89) Masur, J. et al. (1972), Psychopharmacology 25,
S. 57-68
- (90) Masur, J. et al. (1972), J Pharm Pharmacol 24, S. 262
- (91) Mc Hox, J.H. und Ludvigson, H.W. (1966), Psych Sci
6, S. 485-486
- (92) Mc Millan, D.E. und Dewey, W.L. (1972), in: Lewis,
M.F. (Ed.), Current research in marijuana,
Academic Press, N.Y., S. 97-114
- (93) Mc Millan, D.E. (1977), in: Thompson, T. u. Dews P.B.
(Eds.), Advances in Behavioral Pharma-
cology, Academic, N.Y.

- (94) Means, L.W. et al. (1971), J comp Psychol 76,
S. 161-164
- (95) Mechoulam, R. (1973), Marijuana, Academic Press,
N.Y., London, S. 2-88
- (96) Mechoulam et al. (1976), in: Cohen, S. u. Stillman,
R.C., The therapeutic Potential of Mari-
huana, Plenum Press, N.Y.
- (97) Miczek, K.A. und Dixit, B.N. (1980), Psychopharma-
cology 67, S. 195-202
- (98) Miller, S.D. und Erickson, R.P. (1966), Physiol
Behav 1, S. 145-146
- (99) Miller, L.L. et al. (1973), Psychopharmacology 28,
S. 1-11
- (100) Miller, R.D. (1975), in: Connell, P.H., Dorn, N.
(Eds.), Edinburgh, S. 204-227
- (101) Moreton, J.E. und Davis, W.M. (1970), Pharmacologist
12(2), S. 258
- (102) Morrison, R.R. et al. (1970), Science 167, S. 904-905
- (103) Moulton, D.G. (1960), Anima Behav 8, S. 129-33
- (104) Moulton, D.G. und Beidler, L.M. (1967), Physiol
Rev, 47(1), S. 1-52
- (105) Mozell, M.M. (1971), Handbook of Sens Physiol 4,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York, S. 205-215
- (106) Nigrosh, B.J. et al. (1975), J Comp Psychol 89(4),
S. 285-294

- (107) Orsingler, O.A. und Fulginiti, S. (1970), Pharmacology 3, S. 337-344
- (108) Ottoson, D. und Shepherd, M.G. (1967), in: Zottermann Sensory Mechanisms, Progress in Brain Research 23, S. 83-138
- (109) Overton, D. (1978), in: Ho, B.T. Drug Discrimination and State Dependent Learning, Academic, N.Y., S. 283-318
- (110) Pálos, S. (1966), Chinesische Heilkunst, München, S. 167-170
- (111) Paton, W.D.M. und Pertwee, R.G. (1973), in: Mechoulam, R., Marijuana, Academic Press, N.Y. u. London, S. 192-265
- (112) Patterson, C.D. (1974), Br J Addict 69, S. 249-256
- (113) Phillips, R.N. et al. (1972), Toxicol Appl Pharmacol 22, S. 45-49
- (114) Poling, A. und Bryceland, J. (1979), J Psychoactive Drugs 11(3), S. 185-190
- (115) Potving, R.J. und Fried, P.A. (1972), Psychopharmacology 26, S. 369-378
- (116) Pratt, L.K. und Ludvigson, H.W. (1970), Psych Sci 20, S. 189-90
- (117) Relin, T. (1978), Sens Proc 2, S. 198-205
- (118) Robichaud, R.C. et al. (1973), Pharmacology 10, S. 1-11

- (119) **Sachs, L.** (1974), *Angewandte Statistik*, 4. Aufl., Springer, Berlin, S. 288-290
- (120) **Schulz, E.F. und Tapp, J.T.** (1973), *Psychol Bull* 79(1), S. 21-44
- (121) **Seago, J.D. et al.** (1970), *J Comp Psychol* 71(3), S. 435-442
- (122) **Singh, P.P. und Das, P.K.** (1977), *Indian J Exp Biol* 15, S. 280-84
- (123) **Sjöden, P.O. et al.** (1973), *Pharmacol Biochem Behav* 1, S. 243-249
- (124) **Slotnick, B.M. und Nigrosh, B.** (1972), *Cond Refl* 7, S. 179
- (125) **Slotnick, B.M.** (1974), *Science* 185, S. 796-798
- (126) **Sofia, R.D. et al.** (1971), *J Pharmacol* 23, S. 889-891
- (127) **Southall, P.F. und Charles, J.L.** (1969), *Psych Sci* 16, S. 126-127
- (127a) **Steckel, R.** (1971), *Bewußtseinserweiternde Drogen*, Edition Voltaire, Berlin, S. 93
- (128) **Tallahassee, D.T.** (1971), *Handbook of Sens Physiol*, S. 151-181
- (129) **Tapp, J.T. und Long, C.J.** (1968), *Can J Psychol* 22, S. 449-55
- (130) **Taylor, D.A. und Fennessy, M.R.** (1979), *Clin Exp Pharmacol Physiol* 6(3), S. 327-334

- (131) Taylor, D.A. und Fennessy, M.R. (1982), J Pharm
Pharmacol 34, S. 240-245
- (132) Ten Ham, M. (1977), Pharmacol Biochem Behav 6(2),
S. 183-185
- (133) Turner, C.E. et al. (1980), Lloydia 43(2), S. 172
- (134) Valenta, J.G. et al. (1968), Science 161, S. 599-601
- (135) Wassermann, E.A. et al. (1969), Science 166,
S. 1307-1309
- (136) Webster, C.D. et al. (1973), Psychopharmacology
30, S. 217-226
- (137) Wenzel, B.M. und Sieck, M.H. (1966), Ann Rev Phys
28, S. 381-434
- (138) Witting, H. (1974), Mathemat. Statistik, 2. Aufl.,
Teubner, Stuttgart, S. 173-176
- (139) Yashpal, K. und Henry, J.L. (1979), Fed Proc 38(3),
S. 1402

E r k l ä r u n g

Ich versichere hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen verwendet habe.

Die Arbeit ist weder in dieser noch in ähnlicher Form bei einer anderen Abteilung oder entsprechenden Einrichtung einer Hochschule eingereicht worden.

Lebenslauf

- 17.04.53 geboren in Hamburg als Tochter der
Eheleute Dr. med. Eugenie und Dr. med.
Friedrich Weyer
- 1960-1964 Besuch der Volksschule Philosophenweg
in Hamburg
- 1964-1972 Besuch des neusprachlichen Gymnasiums in
Hamburg Altona bis zum Abitur im Dezem-
ber 1972
- 1973-1975 Besuch der staatlichen Lehranstalt für
Technische Assistenten in der Medizin
am Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in
Hamburg mit Abschluß als Medizinisch-
Technische Radiologie-Assistentin am
19.08.1975
- 1975-1976 Tätigkeit als Radiologie-Assistentin in
der Abteilung für Strahlentherapie am
Allgemeinen Krankenhaus Altona in Ham-
burg Othmarschen
- 1977 Tätigkeit in der Röntgen-Diagnostischen-
Abteilung des St. Franziskus-Krankenhau-
ses in Aachen
- 1977-1984 Studium der Medizin an der RWTH Aachen
mit dem Abschluß des 3. Staatsexamens
am 22.10.1984

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606